

**НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На седници **Научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана
27.05.2026. године, број 11800/9-ЈМ, именована је комисија за оцену завршене
докторске дисертације под насловом:

**” Исход оперативног лечења тумора хипофизе трансфеноидалним ендоскопским
приступом и прогностички фактори за поновну појаву тумора и раст туморског
остатка”**

кандидата Мр др Јелене Малетковић, запослене на Универзитету Калифорније у Лос
Анђелесу (УЦЛА)

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Сандра Пекић Ђурђевић	Професор	Интерна Медицина- Ендокринологија	МФУБ
др Anthony Heaney	Професор	Интерна Медицина- Ендокринологија	УЦЛА

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Ђуро Мацут	Професор	Интерна Медицина- Ендокринологија	МФУБ
др Драгана Миљић	Професор	Интерна Медицина- Ендокринологија	МФУБ
др Милица Медић Стојаноска	Емеритус Професор	Интерна Медицина- Ендокринологија	МФ Нови Сад

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

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторке дисертације

Докторска дисертација др Јелене Малетковић написана је на укупно 109 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви рада, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 31 табела и 13 графика. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији и списак скраћеница коришћених у тексту.

У **уводу** су дефинисане основне анатомске, физиолошке и карактеристике хипофизе као и врсте тумора хипофизе. Наведена је њихова детаљна класификација на основу клиничких и хисто-патолошких карактеристика. На адекватан начин је у потпуности описано хируршко лечење: индикације, хируршка техника, као и очекивани постоперативни исход.

Такође је приказан осврт на досадашња сазнања везана за факторе који утичу на исход оперативног лечења тумора хипофизе.

Циљеви рада су прецизно дефинисани. Главни циљ овог истраживања јесте свеобухватна евалуација успешности трансназалног трансфеноидалног хируршког лечења тумора хипофизе кроз анализу учесталости постоперативне ремисије у два универзитетска центра, са посебним освртом на специфичне подтипове тумора лечене на УЦЛА (нефункцијски тумори и пролактиноми), односно у обе установе (акромегалија и Кушингова болест). Поред утврђивања стопа ремисије, студија је усмерена на детаљно испитивање утицаја широког спектра демографских, радиолошких и пато-хистолошких фактора, као што су пол, узраст, величина тумора, захватање кавернозног синуса (КНОСП скор), хормонска активност, имунохистохемијски профил, Ки-67 индекс, те

сама институција у којој је захват урађен - на предвиђање појаве остатка тумора или рецидива. Крајња сврха ових анализа јесте да се, на основу идентификованих фактора ризика, предложи егзактне корекције и оптимизација динамике постоперативног праћења пацијената, чиме би се смањила потреба за сувишним визуелизацијама и хормонским анализама код нискоризичних пацијената, односно интензивирао надзор код оних са високим ризиком од рецидива.

У поглављу **материјали и методе** је наведено да се ради о ретроспективној студији спроведеној у два универзитетска центра: на Одељењу за неурохирургију Универзитета Калифорније у Лос Анђелесу (УЦЛА) и у Центру за неуроендокринологију Универзитетског Клиничког центра Србије (УКЦС) у Београду. Истраживање је обухватило пунолетне пацијенте оба пола који су у периоду од јануара 2008. до децембра 2014. године подвргнути трансназалном трансфеноидалном (ТНТС) хируршком уклањању патохистолошки потврђеног аденома хипофизе, уз минимални период постоперативног праћења од 3 године. Ова студија је одобрена од стране Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду и Етичког одбора Универзитетског Клиничког центра Србије.

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 213 референце.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

Вредност Симиляриту индекса добијена провером оригиналности докторске дисертације, односно утврђен проценат подударности, коришћењем програма iThenticate је 4%. Претежни разлози за добијени степен подударности су цитати, лична имена и библиографски податаци о коришћеној литератури што је у складу са чланом 9. 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

Студија на 124 пацијента са тумором хипофизе, праћених минимум три године након операције, показала је да је 15.3% пацијената имало резидуални тумор три месеца након интервенције, са кључним предикторима раста у виду старије животне доби и веће иницијалне величине тумора. Укупна учесталост раста тумора током праћења износила је 13.7%, при чему су године старости идентификоване као једини статистички значајан предиктор дугорочне рекуренције.

Студија УЦЛА центра показала је висок проценат успешности хируршког лечења тумора хипофизе, уз 68% уредних налаза код клинички нефункционалних аденома хипофизе након три месеца и 55.2% трајне ремисије код тумора који луче хормон раста (акромегалија). Резултати указују на потребу за дугорочним праћењем, јер је мањи проценат пацијената показао раст резидуалног или рекурентног тумора током трогодишњег периода. Студија на УЦЛА обухватила је 11 пацијената са АЦТХ-секреторним туморима (Кушингова болест), где је 90% постигло рану ремисију након ТНТС операције, док је након три године 82% пацијената остало у стабилној ремисији. Код пацијената са Кушинговом болешћу забележени су микро и макроаденоми, укључујући један неми кортикотрофни тумор, уз успешну дугорочну контролу медикаментима или адреналектомијом у случају рецидива.

Анализа пролиферативног индекса Ки-67 код 115 пацијената (просек $2.9 \pm 3.2\%$) показала је да се његове вредности нису значајно разликовале између тумора са накнадним растом и оних који су остали стабилни. Иако се вредност Ки-67 већа од 3% сматра предиктором агресивнијег понашања, већина пацијената са овим повишеним индексом није имала рани резидуални тумор нити каснији рецидив; изузетак чини подгрупа која је већ три месеца након операције имала дефинитиван остатак тумора, где је чак 5 од 6 пацијената показало даљи раст у трогодишњем периоду праћења. Преоперативна процена инвазивности помоћу КНОСП скорa јасно је повезана са исходима лечења након три месеца. Међу пацијентима без постоперативног остатка тумора огромна већина (92%) имала је неинвазивне туморе (Г0–Г2), док је код пацијената са дефинитивним резидуалним тумором проценат инвазивних форми (Г3б и Г4) био знатно виши и износио 26%. Код случајева са детекцијом праве рекуренције тумора током три године праћења, КНОСП скор је потврдио мешовиту природу, при чему је половина тумора била

неинвазивна, док је друга половина показивала потенцијалну или дефинитивну инвазију кавернозног синуса.

Студија спроведена у Центру за неуроендокринологију УКЦС, која је обухватила 78 пацијената праћених 3 до 11 година након трансназалне трансфеноидалне (ТНТС) хирургије, показала је да је мања величина тумора (микроаденом) примарни предиктор успешног лечења акромегалије и Кушингове болести. Почетна ремисија постигнута је код 36 пацијената, док је 42 остало неизлечено, уз значајно већу стопу успеха код микроаденома у односу на макроаденоме. Дугорочно праћење указало је на високу стопу рецидива код пацијената са Кушинговом болешћу који су имали макроаденоме, док је код пацијената са перзистентном хиперсекрецијом хормона раста успешна контрола постигнута зрачењем или медикаментозном терапијом.

Збирна анализа података из оба центра обухватила је пацијенте са хормонски активним туморима хипофизе (32 са АЦТХ-секретујућим туморима и 86 са туморима који луче хормон раста). Код пацијената са Кушинговом болешћу уочена је слична дистрибуција величина тумора у оба центра, са доминацијом микроаденома (преко 70%). Рана постоперативна ремисија након три месеца забележена је код 13 од 21 пацијента у УКЦС-у и 10 од 11 пацијената на УЦЛА, при чему статистичка анализа није показала значајну разлику у успешности биохемијске ремисије у зависности од места лечења ($p=0.115$). Током трогодишњег праћења, већина излечених пацијената је задржала стабилну ремисију, уз појаву рецидива код два пацијента из УКЦС-а и једног са УЦЛА.

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

1. Нефункционални аденоми (НФА) и стратегија праћења. Наши закључци показују да НФ тумори на УЦЛА имају стопу тромесечног излечења од 68%, али и највећу учесталост постоперативног раста остатка. Предлагали смо проређивање контрола нуклеарном магнетном резонанцом (НМР) код пацијената без остатка тумора (на 2, а потом на 3–5 година). Пен и сарадници (2018) потврђују да је трансфеноидална хирургија терапија првог избора за НФА са ефектом туморске масе. Аутори наглашавају да је управо рани постоперативни НМР (унутар 3–6 месеци) кључан за детекцију остатка, што се потпуно поклапа са нашим тромесечним протоколом. Хуанг и Молитцх (2018) у својим смерницама за праћење НФА наводе да се код пацијената са комплетном

ресекцијом интервали снимања могу безбедно продужити. Наш предлог о одлагању следеће радиографије за најмање две године код негативног иницијалног налаза у потпуности прати овај консензус и доприноси смањењу трошкова и излагања контрасту. Цхансон и Броцхиер (2005), као и Мерцадо и сарадници (2017) истичу да НФА имају висок потенцијал за касни, клинички неми, раст остатка, што оправдава наш закључак да су ови тумори имали најкраће трајање ремисије и захтевају пажљив, али оптимизован дугорочни надзор.

2. Тумори који луче хормон раста (Акромегалија). Наши закључци указују на почетну ремисију од 55% на УЦЛА и 39% на УКЦС, без статистички значајне разлике између центара. Већина излечених је остала стабилна током три године праћења, а величина тумора (микроаденом) издвојена је као пресудан фактор за успех у оба центра. Мелмед и сарадници (2018) су објавили консензус о терапијским исходима код пацијената са акромегалијом (*Consensus Statement on Acromegaly Therapeutic Outcomes*). Овај консензус наводи да стопе хируршке ремисије за макроаденоме глобално износе између 40% и 60%, док код микроаденома прелазе 80–85%. Наши резултати са УЦЛА (55% укупне ремисије, где макроаденоми чине већину узорка) идеално се уклапају у ове међународне стандарде. Консензус који предлаже Мелмед такође наглашава да је у случају перзистентне болести (што је био случај код дела наших пацијената на УКЦС и УЦЛА) обавезна примена лиганада соматостатинских рецептора (ЛСР) или пегвисоманта, што одговара терапијском приступу описаном у нашим резултатима.

3. Пролактиноми и хиперпролактинемија. Наш закључак наводи стопу биохемијске и радиолошке ремисије од 67% на УЦЛА након операције пролактинома, уз стопостотну стабилност током три године. Мелмед и сарадници (2011) су публиковали клинички водич Ендокринолошког удружења (*Endocrine Society Clinical Practice Guideline*). Ове смернице јасно дефинишу да је медикаментна терапија (допамински агонисти попут каберголина) прва линија лечења за већину пролактинома. Међутим, оперативно лечење је индиковано код пацијената који не толеришу лекове, имају резистенцију на терапију или макропролактиноме са угроженим видом. Смернице наводе да хируршка ремисија код искусног неурохирурга (што се поклапа са нашим подацима за једног хирурга на УЦЛА) износи око 70–80% за микропролактиноме и значајно мање за макропролактиноме. Наша стопа од 67% је усклађена са Endocrine Society смерницама за хируршке исходе.

4. Предиктори исхода (величина тумора, узраст пацијента, Ki-67 и КНОСП). Наши закључци дефинишу величину тумора и старији узраст као значајне негативне предикторе ресекције и исхода, док Ки-67 и КНОСП скор на УЦЛА нису прешли праг статистичке значајности за предвиђање агресивности унутар ове кохорте. У литератури коју наводимо (Пенн и сарадници, 2018; Мерцадо и сарадници, 2017), величина тумора се универзално сматра најснажнијим предиктором потпуне хирушке ресекције због анатомских ограничења унутар селарне регије, што директно потврђује наше налазе. Иако неке шире студије имплицирају Ки-67 > 3% и виши КНОСП скор (инвазија кавернозног синуса) као маркере лошијег исхода, наши резултати показују изоловану значајност Ки-67 само код оне подгрупе која је већ имала рани тромесечни резидуални остатак. Ова нијанса у нашим закључцима сугерише да сам Ки-67 без радиолошког корелата након операције нема апсолутну предиктивну моћ.

5. Хирушка експертиза. Високе стопе ране ремисије (78.2% на УЦЛА) и одсуство статистичке разлике у исходима између центара (УКЦС и УЦЛА) подржавају тезу из литературе да трансфеноидална хирургија у специјализованим, високосвојеврсним универзитетским центрима пружа конзистентне и изврсне резултате.

6. Оптимизација праћења. Наша препорука о проређивању контролних снимања након потпуне ресекције представља директан допринос дебати коју воде Хуанг и Молитцх (2018) и нуди практичан клинички алат за смањење учесталости контролних НМР снимања пацијената.

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

Јелена Малетковић, Marvin Bergsneider, Won Kim, Marilene B. Wang, Jeffrey D. Suh, Michael Linetsky, Noriko Salamon, Сандра Пекић Ђурђевић, Anthony P. Heaney. “Reassessing Routine Postoperative Imaging in Acromegaly: Insights from a Cohort with Biochemical Remission”. Surgeries; 2026; 7:43. doi: 10.3390/ surgeries7020043. M22, ИФ 1.0

Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке

Истраживање за докторску дисертацију др Јелене Малетковић је спроведено уз сагласност Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 26.6.2018. под бројем: 2650/VI-8 и Етичким одбором здравствене установе Универзитетски Клинички Центар дана 07.05.2026. под бројем 455/18.

Г) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „Исход оперативног лечења тумора хипофизе трансфеноидалним ендоскопским приступом и прогностички фактори за поновну појаву тумора и раст туморског остатка“ др Јелене Малетковић представља оригинални научни допринос у свеобухватној, компаративној и дугорочној евалуацији исхода трансназалног трансфеноидалног (ТНТС) хирушког лечења тумора хипофизе. Кроз паралелну анализу података из два еминентна универзитетска центра (УЦЛА и УКЦС), ова студија пружа драгоцену сазнања у домену предикције постоперативне ремисије, раног препознавања ризика од рекуренције и модалитета за дуготрајно праћење пацијената са различитим хистопатолошким подтипovima аденома. Увођење строгог методолошког критеријума – обавезног вишегодишњег постоперативног праћења (од 3 до 11 година) – директно је подигло квалитет и поузданост добијених резултата. Иако је овај приступ нумерички смањио коначан узорак пацијената, он је омогућио јасно дефинисање фактора који утичу на стабилност биохемијске и радиолошке ремисије током времена. На тај начин, овај рад научно потврђује да место лечења (УЦЛА у односу на УКЦС) нема статистички значајан утицај на успешност иницијалног излечења код Кушингове болести и акромегалије, чиме се афирмише конзистентност хирушке и ендокринолошке праксе у високоспецијализованим терцијарним установама.

Најважнији научни и прогностички доприноси рада могу се груписати у неколико кључних целина:

1) Идентификација супериорних предиктора излечења: Студија јасно издваја мању димензију тумора (микроаденом) као најснажнији позитиван предиктор хирушке ремисије у оба центра. Са друге стране, старија животна доб пацијената идентификована је као значајан фактор повезан са инфериорнијим хирушким исходима на УЦЛА, што

указује на биолошке специфичности старијих пацијената и потребу за прилагођеним тераријским приступом у овој популационој групи.

2)Рedefинисање улоге Ки-67 и КНОСП скорa у клиничкој пракси: Рад доноси важан научни увид показујући да општи пролиферативни индекс Ки-67 и КНОСП скор степена инвазивности на нивоу целокупног узорка немају апсолутну предиктивну моћ. Међутим, студија расветљава прогностичку нијансу – повишен Ки-67 (>3%) постаје изразито значајан маркер агресивности искључиво код оне специфичне подгрупе пацијената која је већ на првом тромесечном прегледу имала дефинитиван радиолошки остатак тумора (чак 50% ових пацијената показало је даљи постоперативни раст).

3)Утврђивање клиничке специфичности нефункционалних аденома (НФА): Кроз резултате је доказано да нефункционални тумори показују значајно мању учесталост иницијалне ремисије и краће трајање исте. Идентификовани су као подтип са највећом склоношћу ка расту туморског остатка или де ново појави рекуренције, што научно оправдава посебан пажљив ендокринолошки и радиолошки скрининг за ову групу болесника. Практични допринос рада садржан је у конкретном предлогу за модификацију постојећих клиничких протокола праћења, чиме се директно унапређује квалитет живота пацијената и рационализују здравствени ресурси.

4)Оптимизација интервала за нуклеарну магнетну резонанцу (НМР) селарне регије: На основу доказа да потпуно одстрањивање тумора (негативан НМР налаз после три месеца и годину дана од операције) носи изузетно низак ризик од даљег раста (свега 6%), рад предлаже безбедно проређивање контролних снимања. Следећи НМР се може одложити за најмање две године, а каснији интервали продужити на 3 до 5 година. Ово значајно смањује финансијско оптерећење здравственог система и изложеност пацијената сувишним прегледима. Закључно, овај рад научно утемељује значај иницијалне тоталне ресекције као главног стуба дуготрајне прогнозе и јасно афирмише неопходност мултидисциплинарног тимског приступа (неурохирургија, ендокринологија, неурорадиологија, патохистологија) за постизање супериорних резултата у третману оболелих од тумора хипофизе.

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 Јелене Малетковић и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 07.07.2026.

Чланови Комисије:

Проф. др Ђуро Маџут

Проф. др Драгана Миљкић

Проф. др Милица Медић Стојаноска

Ментор:

Проф. др Сандра Пекић Ђурђевић

Коментор:

Проф. др Anthony Heaney
