

НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Значај одређивања концентрације VEGF и ICAM-1 у плазми ради процене ризика за развој венског тромбоемболизма код пацијената са дифузним Б-крупноћелијским лимфомом

Кандидат: Др. Јелена Ивановић

Одлуком Наставно научног већа Медицинског факултета у Београду од 08. 06. 2026. године, под бројем: 7/XVII-2/1-ЈИ именована је Комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације "Значај одређивања концентрације VEGF и ICAM-1 у плазми ради процене ризика за развој венског тромбоемболизма код пацијената са дифузним Б-крупноћелијским лимфомом" кандидата др. Јелене Ивановић, у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Нада Сувајџић Вуковић	Професор	Хематологија	МФУБ
др Андрија Богдановић	Професор	Хематологија	МФУБ
др Предраг Ђурђевић	Професор	Хематологија	Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Дарко Антић	Професор	Хематологија	МФУБ
др Владан Чокић	Научни саветник	Молекуларна онкологија	Институт за медицинска истраживања, Универзитет у Београду

На основу анализе приложене документације у вези са темом предложене докторске дисертације, након разговора са кандидатом, а према критеријумима за процену научне заснованости теме докторске дисертације, чланови Комисије подносе Наставно научно већу Медицинског факултета у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Подаци о кандидату:

Јелена Ивановић, рођена је 9. јула 1995. године у Лазаревцу. Уписала је Медицински факултет Универзитета у Београду 2014. године. Дипломирала је 2020. године са просечном оценом током студирања 9,20. Од 2022. године је запослена на Клиници за хематологију Универзитетског Клиничког Центра Србије. Специјализацију из области интерне медицине је уписала 2024. године на Медицинском факултету у Београду. Докторске студије на смеру „Биологија тумора и оксидативних обољења“ уписала је 2022. године на Медицинском факултету у Београду, под менторством проф. др Дарка Антића.

Б. Списак публикованих радова кандидата објављених у целини

•

- Vukovic V, Karan-Djurasevic T, Antic D, Tomic N, Bibic T, Tomic Vujovic K, Otasevic V, Kozarac S, Ivanovic J, et al. SLC28A3 expression and fludarabine-emergent autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: a new player in an old equation. *Biomol Biomed*. 2026. doi:10.17305/bb.2026.14208.
- Zivkovic E, Mitrovic-Ajtici O, Ivanovic J, Djikic D, Suboticki T, Diklic M, et al. Inflammatory signaling and endothelial activation drive thrombosis in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Cells*. 2026;15(8):667. doi:10.3390/cells15080667.
- Ivanovic J, Otasevic V, Markovic K, Vukovic V, Bibic T, Tomic Vujovic K, et al. Real-world cardiovascular risks of ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia: a retrospective study. *Front Oncol*. 2025;15:1624761. doi:10.3389/fonc.2025.1624761.
- Lekovic D, Bogdanovic A, Arsenovic I, Ivanovic J, Cvetkovic M, Budimir J, et al. Validation of the triple A model (age, absolute neutrophil count, absolute lymphocyte count) for the prediction of survival and thrombosis in 1000 patients with polycythemia vera. *Leuk Lymphoma*. 2025;66(8):1-11. doi:10.1080/10428194.2025.2503458.
- Otasevic V, Gran C, Milic N, Ivanovic J, Kozarac S, Vukovic V, et al. Extracellular vesicles profile and risk of venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Mol Sci*. 2025;26(12):5655. doi:10.3390/ijms26125655.
- Zivkovic E, Mitrovic-Ajtici O, Suboticki T, Ivanovic J, Otasevic V, Djikic D, et al. Thromboinflammatory biomarkers in lymphomas: linking inflammation to thrombosis risk. *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):2058. doi:10.3390/ijms26052058.
- Kozarac S, Ivanovic J, Mitrovic M, Tomic Vujovic K, Arsenovic I, Suvajdzic-Vukovic N, et al. Managing novel therapies and concomitant medications in chronic lymphocytic leukemia: key challenges. *Front Pharmacol*. 2025;15:1517972. doi:10.3389/fphar.2024.1517972.
- Tomic N, Tomic Vujovic K, Vukovic V, Kotur N, Stankovic B, Marjanovic I, Antic D, Sarac S, Bibic T, Ivanovic J, et al. High expression levels of the long non-coding RNAs Lnc-IRF2-3 and Lnc-KIAA1755-4 are markers of poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Int J Mol Sci*. 2025;26(3):1153. doi:10.3390/ijms26031153.
- Lekovic D, Ivanovic J, Terzic T, Perunicic Jovanovic M, Dencic Fekete M, Jovanovic J, et al. Does double mean trouble? Coexistence of myeloproliferative and lymphoproliferative neoplasms. *J Clin Med*. 2024;13(6):1816. doi:10.3390/jcm13061816.
- Ivanovic J, Kozarac S, Bibic T, Vukovic V, Stefanovic K, Antic D. Hodgkin's lymphoma in pregnancy: case report and review of literature. *Srp Med Cas Lek Komore*. 2024;5(3):445-451. doi:10.5937/smcl5-52488.
- Vukovic V, Karan-Djurasevic T, Bibic T, Kozarac S, Ivanovic J, Tulic P, et al. ABVD does not fit all advanced-stage classical Hodgkin lymphoma patients: real-world five-year single-center experience. *Srp Med Cas Lek Komore*. 2024;5(3):355-369. doi:10.5937/smcl5-52493.
- Lekovic D, Bogdanovic A, Sobas M, Arsenovic I, Smiljanic M, Ivanovic J, et al. Easily applicable predictive score for differential diagnosis of prefibrotic primary myelofibrosis from essential thrombocythemia. *Cancers (Basel)*. 2023;15(16):4180. doi:10.3390/cancers15164180.
- Arsenovic I, Lekovic D, Sefer D, Ivanovic J, Pavlovic M, Smiljanic M. Thymic hyperplasia as a rare etiology of pure red cell aplasia: a case report. *Vojnosanit Pregl*. 2024;81(1):56-60. doi:10.2298/VSP230803045A.

Ц. ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ТЕМЕ:

1. НАУЧНА ОБЛАСТ:

МЕДИЦИНА (ужа научна област хематологија)

2. ПРЕДМЕТ РАДА:

Предмет овог истраживања биће испитивање концентрација васкуларног ендотелног фактора раста (VEGF) и интерцелуларног адхезионог молекула-1 (ICAM-1) у плазми пацијената са новодијагностикованим дифузним Б-крупноћелијским лимфомом. Анализираће се њихова повезаност са настанком венског тромбоемболизма, као и са клиничким карактеристикама болести, лабораторијским параметрима и терапијским исходима, процењеним кроз укупно преживљавање и преживљавање без прогресије болести.

3. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА:

1. Испитати концентрације VEGF и ICAM-1 маркера у плазми и утврдити њихову повезаност са присуством венског тромбоемболизма код пацијената са новодијагностикованим дифузним Б-крупноћелијским лимфомом.
2. Утврдити утицај присуства венског тромбоемболизма на терапијски одговор, процењен као укупно преживљавање и преживљавање без прогресије болести код пацијената са новодијагностикованим дифузним Б-крупноћелијским лимфомом.
3. Утврдити повезаност демографских карактеристика, клиничких параметара болести и лабораторијских налаза, као и концентрација VEGF и ICAM-1 маркера у плазми, са терапијским одговором процењеним као укупно преживљавање и преживљавање без прогресије болести код пацијената са новодијагностикованим дифузним Б-крупноћелијским лимфомом.

4. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Концентрације VEGF и ICAM-1 у плазми, одређене непосредно након постављања дијагнозе, а пре започињања лечења, код болесника са новодијагностикованим дифузним Б-крупноћелијским лимфомом, корелирају са ризиком од развоја венског тромбоемболизма, као и са терапијским исходом, процењеним кроз укупно преживљавање и преживљавање без прогресије болести.

5. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Истраживање ће бити спроведено као ретроспективно-проспективна опсервациона студија. Подаци ће бити прикупљани из медицинске документације пацијената Клинике за хематологију Универзитетског клиничког центра Србије (УКЦС). Пре започињања лечења за сваког пацијента евидентираће се демографске карактеристике, клинички параметри болести (присуство Б симптома, клинички стадијум лимфома, величина туморске масе), као и лабораторијски налази (крвна слика, биохуморални статус, тестови хемостазе).

Евидентираће се све ДВТ и/или ПТЕ које претходе до 3 месеца постављању дијагнозе ДБКЛ, које се десе од тренутка постављања дијагнозе до тренутка завршетка лечења применом прве терапијске линије, као и оне дијагностиковане у периоду праћења од 6 месеци након завршетка примене прве терапијске линије, уз податак да ли је примењивана тромбопрофилакса. Такође, за сваког пацијента биће израчунате и вредности клиничких модела, Khorana score и ThroLy score, у складу са оригинално публикованим моделима (8,9). Khorana score базира се на типу малигнитета, вредностима тромбоцита, хемоглобина и леукоцита, као и индексу телесне масе (BMI) већем од 35 kg/m². ThroLy score укључује: претходни ВТЕ, редуковану покретљивост, анамнезу о акутном инфаркту миокарда или цереброваскуларном инсулту, гојазност (BMI >30 kg/m²), екстранодалну локализацију болести, захваћеност медијастинума, неутропенију и снижене вредности хемоглобина. Добијени скорови биће коришћени као коваријате у анализи ризика за настанак ВТЕ и терапијских исхода. Исходи лечења пратиће се кроз укупно преживљавање (overall survival, OS) и преживљавање без прогресије болести (progression-free survival, PFS).

У истраживање ће бити укључени пацијенти код којих је дијагноза дифузног Б-крупноћелијског лимфома постављена у периоду од 2022. до 2024. године. Одређивање параметара крвне слике, биохемије и тестова хемостазе биће урађено у Центру за медицинску биохемију УКЦС и Одељењу за високоспецијализовану хематолошку дијагностику Клинике за хематологију УКЦС. У циљу одређивања концентрације VEGF и ICAM-1, од свих испитаника биће узети узорци пуне крви са EDTA као антикоагулансом. Узорци ће након прикупљања бити транспортовани у Институт за медицинска истраживања, где ће се издвојити плазма, а затим ће се концентрације фактора VEGF и ICAM-1 одређивати применом одговарајућих ELISA китова према упутствима произвођача, уз читавање на ELISA Multiscan Plus читачу плоча. Добијени резултати биће упоређени између група пацијената који су развили ВТЕ и оних који нису. Период укупног праћења преживљавања пацијената дефинисан је од тренутка постављања дијагнозе ДБКЛ-а закључно са јануаром 2026. године, са пресеком праћења на 12 месеци.

У студију ће бити укључени сви пацијенти са хистопатолошки потврђеном дијагнозом ДБКЛ, старији од 18 година, претходно нелечени. Искључујући критеријуми биће други типови НХЛ, претходна антинеопластична терапија, као и непотпуна медицинска документација.

Студија ће бити спроведена у складу са смерницама добре клиничке и лабораторијске праксе, Хелсиншком декларацијом и важећом локалном регулативом. За истраживање је добијено одобрење од стране Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Србије (број 95/90, 936/14 и 672/6), као и одобрење од стране Етичког одбора Института за медицинска истраживања (број EO134/2020 и EO173/2026). У раду ће се користити методе дескриптивне и инференцијалне статистике. Од метода дескриптивне статистике биће коришћене: мере централне тенденције (аритметичка средина и медијана), мере варијабилитета (интервал варијације, стандардна девијација и интерквартилни опсег) за нумеричке податке и релативни бројеви за категоријалне податке. Процена нормалности расподеле података биће вршена применом Shapiro-Wilk теста. Од метода за тестирање статистичких хипотеза користиће се Student-ов t-тест, Mann-Whitney тест и Хи-квадрат тест.

У циљу идентификације значајних предиктора тромбозе биће примењена логистичка регресиона анализа. У анализи преживљавања биће примењене Kaplan–Meier-ове криве преживљавања, Log-rank тест и Сох-ова регресиона анализа. Вредности $p < 0,05$ биће сматране показатељем статистичке значајности. Све статистичке анализе биће спроведене коришћењем IBM SPSS статистичког софтвера (SPSS for Windows, release 25.0, SPSS, Chicago, IL, USA). Потребна величина узорка за детекцију величине ефекта од 0,3 у анализи варијансе са две групе за варијабле VEGF и ICAM-1, за ниво статистичке значајности од 0,05 и статистичку снагу од 0,95, износи 148. Величина ефекта добијена је на основу претпостављених односа вредности објашњене и резидуалне варијансе од 0,1 према 0,9. Израчунавање величине узорка урађено је помоћу програма G-Power 3.1.6.

6. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ:

С обзиром на значај ангиогенезе, ендотелне дисфункције и проинфламаторних механизма у настанку тромбозе удружене са малигнитетом, очекује се да ће концентрације VEGF и ICAM-1 бити више код пацијената који развију венски тромбоемболизам у односу на пацијенте без тромботских догађаја. Такође се очекује да ће повишене вредности ових биомаркера бити повезане са неповољнијим клиничким и лабораторијским карактеристикама болести, као и са краћим укупним преживљавањем и преживљавањем без прогресије болести. Резултати истраживања могли би допринети бољем разумевању механизма који повезују малигнитет и тромбозу, као и процени потенцијалне примене VEGF и ICAM-1 као биомаркера ризика за настанак венског тромбоемболизма и прогнозу болести код пацијената са дифузним Б-крупноћелијским лимфомом.

7. НАУЧНИ ДОПРИНОС:

Очекује се да ће резултати овог истраживања пружити прецизнији увид у улогу VEGF и ICAM-1 у патофизиологији тромбозе код пацијената са дифузним Б-крупноћелијским лимфомом. Идентификација ових биомаркера као независних предиктора венског тромбоемболизма могла би значајно унапредити постојеће клиничке моделе процене ризика, који су тренутно ограничене предиктивне вредности у популацији пацијената са лимфомима.

Потврђивање предиктивне вредности ових молекула омогућило би прецизнију стратификацију пацијената и развој индивидуализованог приступа у примени тромбопрофилактике. То би директно допринело смањењу инциденце VTE, као и редукцији морбидитета и морталитета повезаног са тромботским компликацијама, уз истовремену редукцију ризика за развој хеморагијских компликација код пацијената са ниским тромбогеним ризиком. Надаље, резултати студије могу послужити као основа за даља истраживања усмерена на развој циљаних терапијских стратегија које би деловале на стабилизацију ендотела и инхибицију про-тромбогених механизма у малигнитету.

8. СПИСАК КОРИШЋЕНЕ ЛИТЕРАТУРЕ:

1. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384:842–858.
2. Bock AM, Epperla N. Therapeutic landscape of primary refractory and relapsed diffuse large B-cell lymphoma: recent advances and emerging therapies. *J Hematol Oncol*. 2025;18(1):68.
3. Cox C, Roberts L. Basics of diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2025;23:1185–1202.
4. Tsantes AG, Petrou E, Tsante KA, Papadopoulos N, Panagiotou I. Cancer-associated thrombosis. *Cancers (Basel)*. 2024;16:2082.
5. Nguyen TTH, Do HN, Le TY, Nguyen TT, Nguyen TL, Le VQ. Venous thromboembolism risk in newly diagnosed lymphoma patients: a real-world prospective observational study from Vietnam National Cancer Hospital. *BMC Cancer*. 2025;25(1):1301.
6. Otasevic V, Gran C, Milic N, Ivanovic J, Kozarac S, Vukovic V, et al. Extracellular vesicles profile and risk of venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Mol Sci*. 2025;26(12):5655.
7. Hohaus S, Bartolomei F, Cuccaro A, Di Rocco A, Patti C, Giachelia M, et al. VTE in lymphoma: risk stratification and prophylaxis. *Cancers (Basel)*. 2020;12:1291.
8. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902–4907.
9. Antic D, Milic N, Nikolovski S, Jovic S, Ristic S, Stanojevic P, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol*. 2016;91:1014–1019.
10. Ghalehbandi S, Yuzugulen J, Pranjol MZI, Pourgholami MH. The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF. *Eur J Pharmacol*. 2023;949:175586.
11. Nishida N, Yano H, Nishida T, Arakawa T, Matsuura N, et al. Angiogenesis and VEGF signaling. *Cancer Sci*. 2021;112:3671–3681.
12. Jiang L, Sun JH, Quan LN, Zhang Y, Li X, et al. Abnormal vascular endothelial growth factor protein expression may be correlated with poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(2):605–611.
13. Brown AM, Nock S, Musgrave K, Unsworth AJ. VEGF as biomarker for cancer-associated thrombosis: meta-analysis. *TH Open*. 2025;9:e25134381.
14. Chen Z, Wang H, Li J, Zhang Q, Liu Y, et al. ICAM-1–suPAR–CD11b axis and metastasis. *Cancer Res*. 2023;83:2561–2574.
15. Hubbard AK, Rothlein R. Inter cellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. *Free Radic Biol Med*. 2000;28(9):1379–1386.
16. Kim JH, Kim JH, Yu YS, Kim DH. VEGF induces ICAM-1 via p38 MAPK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:1379–1386.
17. Singh V, Kaur R, Kumari P, Pasricha C, Singh R. ICAM-1 and VCAM-1: gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. *Clin Chim Acta*. 2023;548:117487.

Д. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације, чланови комисије сматрају да је предложена тема докторске дисертације "Значај одређивања концентрације VEGF и ICAM-1 у плазми ради процене ризика за развој венског тромбоемболизма код пацијената са дифузним Б-крупноћелијским лимфомом" кандидата др Јелене Ивановић значајна и актуелна и да у потпуности испуњава услове за оригиналан научни допринос у истраживањима која се односе на биолошке механизме тромбогенезе, идентификацију фактора ризика за настанак венског тромбоемболизма и унапређење прогностичке процене код пацијената са дифузним Б-крупноћелијским лимфомом. Предложено истраживање има за циљ да испита повезаност концентрација VEGF и ICAM-1 са ризиком за развој венског тромбоемболизма код оболелих од дифузног Б-крупноћелијског лимфома. Очекује се да ће резултати студије допринети бољем разумевању улоге ових биомаркера у патогенези тромботских компликација, као и препознавању пацијената са повећаним ризиком за њихов настанак. Добијени резултати могли би имати значај у развоју прецизнијих модела стратификације ризика и индивидуализацији клиничког праћења и лечења ових болесника.

Досадашњи стручни и научни рад кандидата др Јелене Ивановић, али и ментора¹, проф. др Дарка Антић и ментора² Н. сав. др Владана Чокић, као и актуелност предложене теме, представљају реалну основу да ће истраживање бити извршено компетентно и на савремен начин.

Стога, на основу целокупне анализе приложеног материјала, Комисија једногласно закључује да су, поред законских, испуњени и сви остали формални услови и на основу тога предлаже Научном већу Медицинског факултета да кандидату др Јелени Ивановић одобри израду докторске дисертације са предложеном темом.

Комисија:

Београд, 29. 06. 2026. године

1. Проф. др Нада Сувајџић Вуковић

2. Проф. др Андрија Богдановић

3. Проф. др Предраг Ђурђевић