

## ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Орг. јод.	Број	Помоћ	Датум
06	357		

### ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног  
родитеља и име  
Датум и место рођења

Денчић Воислав Тијана  
13.05.1982.године, Ниш

### Основне студије

Универзитет  
Факултет  
Студијски програм  
Звање  
Година уписа  
Година завршетка  
Просечна оцена

Универзитет у Нишу  
Медицински факултет  
Медицина  
Доктор медицине  
2001/2002  
2008  
9,51

### Магистер студије, магистарске студије

Универзитет  
Факултет  
Студијски програм  
Звање  
Година уписа  
Година завршетка  
Просечна оцена  
Научна област  
Наслов завршног рада

### Докторске студије

Универзитет  
Факултет  
Студијски програм  
Година уписа  
Остварен број ЕСПБ бодова  
Просечна оцена

Универзитет у Нишу  
Медицински факултет  
ДАС-Медицинске науке, М-194/15  
2015.године  
180  
9.87

### НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске  
дисертације

Испитивање повезаности имунохистохемијске експресије ензима поправке репликационих грешака ДНК са клиничким и микроморфолошким карактеристикама колоректалног карцинома

Име и презиме ментора,  
звање

Миљан Крстић, Ванредни професор

Број и датум добијања  
сагласности за тему  
докторске дисертације

НСВ број 8/19-01-003/20-009; у Нишу, 15.06.2020.године

### ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна  
Број поглавља  
Број слика (шема, графикона)  
Број табела  
Број прилога

117  
7  
25  
14  
0

# ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације

Р. бр.

Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице

Категорија

- Denčić, T.; Krstić, M.; Petrović, A.; Jovičić-Milentijević, M.; Radenković, G.; Jović, M.; Živković, N.; Šalinger-Martinović, S.; Branković, B.; Stojanović, S.** Prognostic Value and Immunohistochemical Analysis of Mismatch Repair Deficiency in Patients with Stage II and III Colorectal Carcinoma - A Single-Center Study. *Medicina* **2020**, *56*(12), 676.
- Циљ ове студије је био испитивање прогностичког значаја дефицитарног MMR статуса и испитивање повезаности имунохистохемијске експресије дефицитарних тумора са демографским, клиничким и хистопатолошким карактеристикама. Студија је обухватила 104 пацијента млађа од 75 година са хирушки ресектованим узorcима колоректалног карцинома у стадијуму II и III у периоду између 2018-2019. године. Ова проспективна студија испитивање клинички значај употребе имунохистохемијске анализе као водича за дијагностички алгоритам у земљи са ограниченим ресурсима, али са великом превагином колоректалног карцинома код младих пацијената. Показало се да тумори са недостатком MMR-а у поређењу са професијентним MMR колоректалним карциномом нису значајан предиктор преживљавања без болести и укупног преживљавања.
- Denčić T, Petrović A, Milentijević M, Radenković G, Jović M, Stojanović S, Šalinger S.** Predictive importance of tumor budding, lymphovascular and perineural invasion in colorectal carcinoma. *Acta Medica Medianae* **2020**; *59*(2):28-37.
- Колоректални карциноми су данас један од честих узрока обољевања и смртовог исхода у свету. Аутори наводе да одређивање TMM стадијума болести најпрецизније одређује прогнозу колоректалног карцинома, међутим постоје и други прогностички фактори од значаја. Студија укључује 142 болесника са патохистолошки верификованим колоректалним карциномом који су оперисани на Хирушкој клиници у Нишу. Циљ рада је био да се утврди повезаност туморског пуњења, лимфоваскуларне и перинеуралне инвазије са патолошким стањујом болести код пацијената са колоректалним карциномом. У овом раду, утиваријантном логистичком регресијом анализом, је нађена статистички значајна повезаност туморског пуњења, лимфоваскуларне и перинеуралне инвазије са стањујом болести.
- 3 Кратак опис садржине (до 100 речи)

**НАПОМЕНА:** уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа

## ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.

ДА НЕ

Кандидат испуњава све предиститне и испитне обавезе предвиђене Планом и програмом Докторских академских студија - програм Медицинске науке. Кандидат је први аутор у једном раду публикованом у националном часопису са рецензијом категорије M51 (*Acta Medica Medianae*), чији је издавач Медицински факултет Универзитета у Нишу и први аутор у раду публикованом у часопису *Medicina* са рецензијом категорије M22. Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације које су предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.

## ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација под насловом „Испитивање повезаности имунохистохемијске експресије ензима поправке репликационих грешака ДНК са клиничким и микроморфолошким карактеристикама колоректалног карцинома“ кандидата Тијане Денчић урађена је у целости у складу са принципима научно-истраживачког рада. Датум и број одлуке о добијању сагласности за тему докторске дисертације је: НСВ број 8/19-01-003/20-009; у Нишу, 15.06.2020. године.

Докторска дисертација има Тијане Денчић се састоји из следећих поглавља: 1. Увод, 2. Хипотеза и циљеви истраживања, 3. Материјал и методе, 4. Резултати, 5. Дискусија, 6. Закључак и 7. Библиографија. Поред насловне стране и података о докторској дисертацији са резимеом на српском и енглеском језику, на крају дисертације је листа најчешћих скраћеница и биографија аутора са потписаним изјавама. Дисертација има укупно 117 страна, садржи 25 слика (10 слика у Уводу и 15 слика у Резултатима), 14 табела (4 табела у Уводу и 10 табела у Резултатима) и 260 референци наведених по абecedном редоследу.

У уводном делу докторске дисертације приказан је теоријски осврт на проучавану проблематику.

Наслов докторске дисертације је прецизно дефинисан.

Хипотеза и циљеви истраживања постављени су јасно и прецизно у складу са темом истраживања. Примењена методологија истраживања је прецизна и детаљно је приказана.

Резултати студије су добијени адекватним статистичким методама, представљени су јасно, систематизовано и концизно у односу на постављене циљеве истраживања. Резултати су приказани табеларно и у виду слика. Микрофотографије имунохистохемијских бојења патохистолошких препарата су добијене сликањем ткивних узорака на светлосном микроскопу.

Дискусија садржи оригинални приказ ауторових резултата у поређењу са предходним истраживањима и са знањима.

Закључци који су проистекли из резултата ове студије су јасно дефинисани и дају одговоре на постављене циљеве истраживања.

Библиографија наведена по абecedном редоследу садржи актуелан преглед најновије научне литературе из



## ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (до 200 речи)

Циљеви дисертације су јасно дефинисани и у потпуности остварени. Неки од најважнијих остварених циљева у докторској дисертацији под називом „ Испитивање повезаности имунохистохемијске експресије ензима поправке репликационих грешака ДНК са клиничким и микроморфолошким карактеристикама колоректалног карцинома “ су:

1. Утврђивање удела пацијената са MMR дефицитом у целокупном испитиваном узорку
2. Анализа феномена хетерогене експресије маркера у туморским ткивима и околној слузокожи и његова повезаност са демографским, клиничким и микроморфолошким карактеристикама тумора, као и повезаност са укупним преживљавањем и преживљавањем до прогресије болести
3. Испитивање учесталости изостанка експресије маркера MLH1 и његове повезаности са демографским, клиничким и микроморфолошким карактеристикама тумора, као и повезаност са укупним преживљавањем и преживљавањем до прогресије болести
4. Испитивање учесталости изостанка експресије маркера PMS2 и његове повезаности са демографским, клиничким и микроморфолошким карактеристикама тумора, као и повезаност са укупним преживљавањем и преживљавањем до прогресије болести
5. Испитивање учесталости изостанка експресије маркера MSH2 и његове повезаности са демографским, клиничким и микроморфолошким карактеристикама тумора, као и повезаност са укупним преживљавањем и преживљавањем до прогресије болести
6. Испитивање учесталости изостанка експресије маркера MSH6 и његове повезаности са демографским, клиничким и микроморфолошким карактеристикама тумора, као и повезаност са укупним преживљавањем и преживљавањем до прогресије болести
7. Испитивање учесталости изостанка експресије хетеродимерних парова (MLH1/PMS2 и MSH2/MSH6) и њихове повезаности са демографским, клиничким и микроморфолошким карактеристикама тумора, као и повезаност са укупним преживљавањем и преживљавањем до прогресије болести

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)

Оригинални допринос дисертације представља анализа прогностичког значаја дефицитарних MMR карцинома где није нађена статистички значајна разлика у преживљавању ових тумора у односу на профицијентне колоректалне карциноме, као ни бољи одговор на примењену хемиотерапију на бази 5-флуороурацила. Показало се да имунохистохемијска нуклеарна експресија MMR протеина (дефицијентна и профицијентна) код испитаника са колоректалним карциномом у стадијуму болести II и III није значајан предиктор преживљавања без рецидива и укупног преживљавања. Дефицијентни MMR статус је обећавајући фактор који би потенцијално могао да омогући предвиђање реакције пацијената са колоректалним карциномом који су примили адјувантну хемиотерапију на бази 5-флуороурацила у стадијуму II и III. Мултиваријантна регресиона анализа узимајући у обзир различите демографске, клиничке и микроморфолошке параметре је статистички значајно повезала хетерогену имунохистохемијску експресију MMR протеина и дефицитарне MMR туморе са животном доби мањом од 50. година и десностраном анатомском локализацијом тумора. Обзиром на ову статистички значајну повезаност хетерогене експресије MMR протеина са животном доби мањом од 50. година и десностраном анатомском локализацијом тумора, ове случајеве треба даље истражити различитим молекуларним анализама, укључујући тестирање микросателитске нестабилности методом ланчане полимеразне активности помоћу капиларне електрофорезе и другим тестовима због могућности постојања дефицитарног MMR статуса. Дакле, ова студија осветљава учесталост дефицитарних MMR тумора код пацијената млађе животне доби и код десностране анатомске локализације карцинома. Иако су униваријантном Cox-регресијском анализом идентификовани бројни могући предиктори укупног преживљавања у испитиваној групи, једини независни предиктори у мултиваријантном моделу били су старија животна доб и висок хистолошки градус тумора. Ова студија је показала да је имунохистохемијска анализа једноставна, брза, лако изводљива, поуздана и јефтина метода одређивања дефицитарног MMR статуса у хируршки ресекованом материјалу колоректалног карцинома и да је у неким случајевима треба понављати ради обезбеђивања поузданости резултата.

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Докторска дисертација асист. др Тијане Денчић представља самосталан и оригинални научни рад из области медицинских наука. Самосталност у изради докторске дисертације односи се на све делове дисертације. Изради дисертације претходила је пилотска студија чији резултати су знатно олакшали истраживање везано за докторску дисертацију. Такође је самостално налазила и користила савремену литературу из области истраживања и писала

### ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

Докторска дисертација асист. др Тијане Денчић је дала одговоре на постављене циљеве истраживања. Дефицит имунохистохемијске експресије барем једног протеина из групе MMR-a је присутан у туморском ткиву ресектованих колоректалних карцинома у стадијуму II и III код 11.54% испитаника, док је профицијентна експресија MMR-a присутна код 92 испитаника. Најчесталији губитак експресије MMR протеина у једрима туморских ћелија испитиваних колоректалних карцинома у целокупном узорку је дефицит експресије MLH1/PMS2 протеина, што је регистровано код 6.73% испитаника. Мултиваријантна регресиона анализа узимајући у разматрање различите демографске, клиничке и микроморфолошке карактеристике колоректалних карцинома је статистички значајно повезала дефицит MMR протеина са десностраном локализацијом карцинома колона и млађом животном доби пацијената. Хетерогена експресија MMR протеина је регистрована у 12 испитаника са колоректалним карциномом, међу њима најчешћи микроморфолошки образац хистолошке дистрибуције хетерогене имунохистохемијске експресије је комбинација зоналне интратуморске и хетерогене интрагландуларне експресије у појединачним канцерским жлездама присутна код 7 испитаника. Изолована зонална експресија протеина је евидентирана код три испитаника, а интрагландуларна код два. Показало се да имунохистохемијска нуклеарна експресија MMR протеина (дефицијентна и профицијентна) код испитаника са колоректалним карциномом у стадијуму болести II и III није значајан предиктор преживљавања без рецидива и укупног преживљавања.

### КОМИСИЈА

Број одлуке ННВ о именовану Комисије

10-13430-3

Датум именовања Комисије

29.12.2020.године

Р. бр.

Име и презиме, звање

Потпис

- | Р. бр. | Име и презиме, звање   | Улога  |
|--------|--|--|
| 1.     | <b>Маја Јовичић Милентијевић</b> , редовни професор<br>Медицина<br>(Научна област) | председник<br>Медицински факултет Универзитета у<br>Нишу<br>(Установу у којој је запослен)   |
| 2.     | <b>Миљан Кретић</b> , ванредни професор<br>Медицина<br>(Научна област)             | ментор, члан<br>Медицински факултет Универзитета у<br>Нишу<br>(Установу у којој је запослен) |
| 3.     | <b>Александар Петровић</b> , доцент<br>Медицина<br>(Научна област)                 | члан<br>Медицински факултет Универзитета у<br>Нишу<br>(Установу у којој је запослен)         |
| 4.     | <b>Бранко Бранковић</b> , доцент<br>Медицина<br>(Научна област)                    | члан<br>Медицински факултет Универзитета у<br>Нишу<br>(Установу у којој је запослен)         |

**Ненад Шолајић, доцент**

члан

5. Медицина

Медицински факултет  
Универзитета у Новом Саду

(Научна област)

(Установа у којој је запослен)



Датум и место:

..... 15.01.2021. ....