

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног родитеља и име	Кртинић, Алекса, Дане
Датум и место рођења	22.12.1986. године, Шабац

Основне студије

Универзитет	Универзитет у Нишу
Факултет	Медицински факултет
Студијски програм	медицина
Звање	доктор медицине
Година уписа	2005. година
Година завршетка	2011. година
Просечна оцена	10.00 (десет)

Докторске студије

Универзитет	Универзитет у Нишу
Факултет	Медицински факултет
Студијски програм	медицинске науке
Година уписа	2013. година
Остварен број ЕСПБ бодова	140
Просечна оцена	10.00 (десет)

НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације	Утицај индекса пролиферације Ки-67 и ћелијских морфометријских параметара на ефекат хемиотерапије цисплатином код пацијенткиња оболелих од карцинома грлића материце
Име и презиме ментора, звање	Радомир Живадиновић, ванредни професор
Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације	НСВ број 8/19-01-002/18-022 од 27.03.2018. године

ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна	155
Број поглавља	9
Број слика (шема, графикона)	60
Број табела	18
Број прилога	1

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
1	D. Krtinic, R. Zivadinovic, Z. Jovic, S. Pesic, D. Mihailovic, L. Ristic, A. Cvetanovic, I. Todorovska, N. Zivkovic, G.N. Rankovic, D. Stokanovic, B. Zivadinovic, M. Trandafilovic, M.A. Apostolovic, M. Golubovic, A. Zivadinovic. Significance of the Ki-67 proliferation index in the assessment of the therapeutic response to cisplatin-based chemotherapy in patients with advanced cervical cancer. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2018; 22(16): 5149-5155. DOI: 10.26355/eurrev_201808_15710 IF ₂₀₁₇ = 2.387 <i>Аутори су у овом раду показали повезаност терапијског одговора код пацијенткиња са узнапредовалим карциномом грлица материце на хемиотерапију цисплатином у односу на Ки 67 пролиферативни индекс. Доказано је да пацијенткиње са високим Ки67 пролиферационим индексом имају бољи терапијски одговор на хемиотерапију моноцисплатином, као и већу стопу преживљавања. Одређене су и вредности овог индекса спрам терапијског одговора, и то: висок, средњи и низак. На основу ових вредности могућа је</i>	M22

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
----	----

Докторанд, Дане Кртинић, сарадник у настави на Катедри за фармакологију са токсикологијом Медицинског факултета Универзитета у Нишу, испуњава све услове, предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Нишу и Статутом Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за оцену и одбрану докторске дисертације, јер је: 1. испунио све предиспитне и испитне обавезе предвиђене планом и програмом Докторских академских студија – медицинске науке; 2. Одлуком 8/19-01-002/18-022 од 27.03.2018. године Научно-стручног већа за медицинске науке Универзитета у Нишу дата је сагласност на Одлуку о усвајању наведене теме дисертације; 3. Израдио наведену дисертацију; 4. Одлуком број 06-М-22/13-10-1030/3, од 31.01.2019. године Научно-наставног већа Медицинског факултета Универзитета у Нишу именована комисија за оцену и одбрану ове докторске дисертације; 5. публиковао резултате истраживања докторске дисертације у истакнутом међународном часопису, категорије М22, са импакт фактором 2.387.

ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Ова докторска дисертација написана је на 155 страница, латинично куцаног текста, и састоји се из девет поглавља, која чине: увод, циљ истраживања, хипотезе истраживања, испитанице и методе истраживања, резултати, дискусија, закључци, литература и биографија аутора. Осим наведеног, дисертација садржи и резиме на српском и енглеском језику, као и потписане изјаве о ауторству, истовестности електронског и штампаног облика докторске дисертације и о коришћењу.

Уводни део садржи три засебне целине. Први део увода је теоријски осврт на историјат увођења цисплатина у хемиотерапију малигнух тумора, опис молекуларног механизма дејства цисплатина и стицања ћелијске резистенције на дејство платинских аналога, као и преглед познатих токсичности овог једињења. У другом делу увода описан је карцином грлића материце са епидемиолошког и етиолошког аспекта. Такође, дат је и преглед дијагностичких могућности и терапијских модалитета код ове болести, као и ФИГО класификација. Последњи део увода описује Ки-67 пролиферативни маркер и могућности морфометријских метода у виду целуларне морфометрије помоћу савремених софтверских решења.

Циљ истраживања је јасно дефинисан, и огледа се у: испитивању терапијског одговора карцинома грлића материце на хемиотерапију цисплатином у зависности од индекса пролиферације Ки-67 (ИП Ки-67), утврђивању повезаности ћелијских морфометријских параметара (ЋМП) са терапијским одговором на цисплатин код овог обољења и утврђивању који од њих имају највећу сензитивност, као и индивидуалну и заједничку сензитивност ових параметара и ИП Ки-67 у предикцији овог терапијског одговора, испитивању могућности коришћења овог индекса у тријажи ових пацијенткиња и у утврђивању његове граничне вредности у предикцији описаног терапијског одговора.

На основу дефинисаних циљева, постављене су нулте и радне хипотезе истраживања описане у трећем поглављу – **хипотезе истраживања**.

Поглавље **испитанице и методе истраживања** садржи податке о испитаницама које су укључене у ово истраживање, као и податке о: примењиваној хемиотерапији, вршеној имунохистохемијској анализи, морфометријској анализи помоћу софтверског пакета *ImageJ* и опис статистичких анализа вршених помоћу *IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.*

Резултати су оригинални и опсежно документовани са: 60 графичких приказа, 14 табеларних приказа и 4 слике патохистолошких препарата различитих бојења, у колору. На почетку резултата статистички су упоређиване испитанице на основу епидемиолошких карактеристика и стадијума болести. Затим је статистички испитивана повезаност сваког испитиваног ЋМП са дужином преживљавања – периодом без прогресије болести (PFS) и ИП Ки-67 са PFS. Потом је вршена статистичка анализа упоређивања вредности овог индекса са епидемиолошким карактеристикама пацијенткиња. Након тога, је компарирана вредност овог маркера са сваким појединачним ЋМП. Затим су одређене граничне (Cut off) вредности ИП Ки-67 у односу на дужину преживљавања оболелих. Наспрам ове вредности испитанице су подељене у три групе и приказана су по два репрезентативна патохистолошка препарата сваке од група. На крају резултата, одређене су Cut off вредности оних ЋМП чије вредности су статистички значајне за предикцију терапијског одговора ових пацијенткиња.

Дискусија обухвата упоређивање и дискутовање добијених резултата, оним редоследом како су наведени у претходном поглављу, са сличним, актуелним раније публикованим налазима других аутора обухватајући доступну литературу.

Закључци садрже есенцијалне резултате, који су концизни, садржани у 6 навода, који су јасни и у потпуности одговарају постављеним циљевима истраживања.

Литература садржи 191 референцу. Референце су цитиране по абecedном реду, од којих су многе публиковане у последњих 10 година.

На крају дисертације дата је кратка **биографија аутора**.

ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

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

Постављени циљеви ове докторске дисертације су у потпуности остварени обзиром на то да је: испитан и утврђен терапијски одговор карцинома грлића материце на хемиотерапију цисплатином у зависности од индекса пролиферације Ки-67, утврђена повезаност ћелијских морфометријских параметара са терапијским одговором на цисплатин код овог обољења и утврђено је који од њих имају највећу сензитивност, као и индивидуална и заједничка сензитивност ових параметара и индекса пролиферације Ки-67 у предикцији овог терапијског одговора. Поред тога, показана је значајност могућности коришћења овог индекса у тријажи ових пацијенткиња и утврђена је његова гранична вредност у предикцији описаног терапијског одговора. Такође, утврђене су и граничне вредности оних ћелијских морфометријских параметара чије вредности имају статистичку значајност у предикцији терапијског одговора код ових пацијенткиња.

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

Докторска дисертација под називом „Утицај индекса пролиферације Ки-67 и ћелијских морфометријских параметара на ефекат хемиотерапије цисплатином код пацијенткиња оболелих од карцинома грлића материце“, представља оригинално научно дело, чије истраживање је спроведено у високо специјализованим научним установама, поштујући етичке принципе, уз савремено праћење терапијског одговора по светским стандардима и уз коришћење најсавременијих имунохистохемијских и квантитативних - морфометријских патохистолошких метода као и савремених метода статистичке обраде података.

Научни допринос ове дисертације, поред многих података који су у њој приказани, се посебно састоји у томе што су, по први пут, одређене граничне вредности индекса пролиферације Ки-67 и ћелијских морфометријских параметара код карцинома грлића материце, чије би одређивање требало да заузме значајно место у будућој клиничкој пракси за тријажу ових пацијенткиња на основу овако добијене, предикције терапијског одговора оболелих на хемиотерапију цисплатином.

Потврда научне вредности ове дисертације је и публикавање рада у еминентном фармаколошком часопису категорије М22 (истакнути међународни часопис), у којем су делимично садржани и резултати ове дисертације.

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Дане Кртинић је актуелни сарадник у настави на Катедри за фармакологију са токсикологијом и показао је интересовање за истраживања у пољу клиничке фармакологије и морфометријских метода у биомедицинским истраживањима. Кандидат је клинички пратио терапијски одговор пацијенткиња поштујући светске стандарде, узимајући у обзир и њихове епидемиолошке податке. У потпуности је овладао и коришћенем методологије - од прикупљања и имунохистохемијске обраде патохистолошког материјала, до употребе савремених морфометријских софтверских пакета и адекватне статистичке обраде добијених података. Своје досадашње искуство је применио у: одређивању теме дисертације, постављању циљева, примене адекватне методологије истраживања, интерпретације резултата и креативној дискусији, са способношћу да из обимних резултата извуче концизне закључке.

ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

На основу анализе докторске дисертације Данета Кртинића, „Утицај индекса пролиферације Ки-67 и ћелијских морфометријских параметара на ефекат хемиотерапије цисплатином код пацијенткиња оболелих од карцинома грлића материце“, закључено је да она представља самостално и оригинално научно дело у којем је дат актуелан преглед научне литературе, јасно су дефинисани циљеви, примењена најновија методологија праћења терапијског одговора и квантитативна методологија у биомедицинским истраживањима, наведени и систематизовани, адекватно статистички обрађени и илустровани резултати, који су преточени у концизне закључке, што у потпуности одговара постављеним циљевима. На основу наведеног, комисија констатује да је докторанд Дане Кртинић у потпуности испунио услове за одбрану докторске дисертације, те предлаже Медицинском факултету и Универзитету у Нишу да усвоје овај извештај и дозволе јавну одбрану ове дисертације.

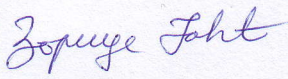
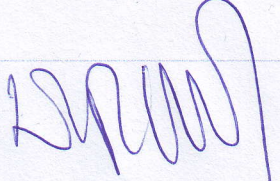
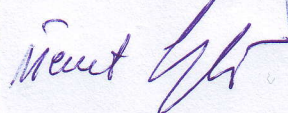
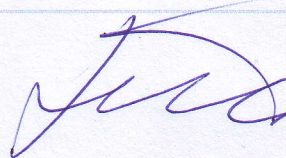
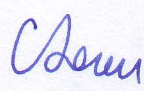
КОМИСИЈА

Број одлуке ННВ о именовану Комисије

06-М-22/13-10-1030/3

Датум именовања Комисије

31.01.2019. године

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	Зорица Јовић, редовни професор	председник	
	медицина – УНО Фармакологија са токсикологијом <small>(Научна област)</small>	Медицински факултет, Универзитет у Нишу <small>(Установа у којој је запослен)</small>	
2.	Радомир Живадиновић, ванредни професор	ментор и члан	
	медицина – УНО Гинекологија са акушерством <small>(Научна област)</small>	Медицински факултет, Универзитет у Нишу <small>(Установа у којој је запослен)</small>	
3.	Срђан Пешић, редовни професор	члан	
	медицина – УНО Фармакологија са токсикологијом <small>(Научна област)</small>	Медицински факултет, Универзитет у Нишу <small>(Установа у којој је запослен)</small>	
4.	Драган Михаиловић, редовни професор	члан	
	медицина – УНО Патологија <small>(Научна област)</small>	Медицински факултет, Универзитет у Нишу <small>(Установа у којој је запослен)</small>	
5.	Слободан Јанковић, редовни професор	члан	
	медицина-УНО Фармакологија и токсикологија <small>(Научна област)</small>	Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу <small>(Установа у којој је запослен)</small>	

Датум и место:

19.02.2019. год., у Нишу и Крагујевцу