

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ
-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовao комисију Наставно - научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду.</p> <p>2. Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>1. Доц. др Ивана Коларов Бјелобрк, доцент , интернистичка онкологија, избор у звање 25.11.2018. Медицински факултет Универзитета у Новом Саду</p> <p>2. Доц.др Зоран Никин, општа патологија, избор у звање 9.07.2015. Медицински факултет Универзитета у Новом Саду</p> <p>3. Емеритус проф. др Бранимир Гудурић, редовни професор у пензији Медицинског факултета Универзитета у Новом Сад</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Немања, Томислав, Петровић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 27.12.1985. Нови Сад, Република Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – масте и стечени стручни назив: Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, доктор медицине 2012.године</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2013. године, Медицински факултет Нови Сад, Докторске академске студије – клиничка медицина</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:</p>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
<p>Терапијски и прогностички значај густине туморских пупољака код ресецираних синхроних и метакроних јетрених метастаза колоректалног карцинома</p>
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
<p>Навести кратак садржај са знаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.</p> <p>Докторска дисертација је прегледно написана на 96. страна. У њој су садржани сви саставни делови научног рада, уобличени у седам поглавља – Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци , Литература.</p> <p>У раду постоји 1 слика, 12 табела и 22 графикона .</p>

У поглављу Литература наведено је 167 библиографских јединица.

У уводном делу дисертације кандидат је указао на комплексност проблематике којом ће се бавити у свом истраживању. Прегледно је описана епидемиологија, променљиви и непроменљиви фактори ризика за настанак карцинома дебелог црева . Објашњена је актуелна ТНМ класификација (акроним од Тумор, Нодус, Метастаза), препоручена од стране Светске здравствене организације и Америчког здруженог комитетета за рак (eng. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*). Представљени су и објашњени сви актуелни модалитети лечења карцинома дебелог црева у метастатској болести: хируршки, медикаментозни и радиолошки.

У рутинској пракси, за одређивање стадијума болести колоректалног карцинома (КРК) најчешће се користи ТНМ класификација. Болесници у метастатској болести (IV стадијум) лече се мултимодално и мултидисциплинарно. Лечење метастатске болести КРК веома је сложено јер се ради о хетерогеној болести. По данашњим ставовима и консензус препорукама Европског удружења за медицинску онкологију (*European Society for Medical Oncology, ESMO*) третман је персонализован, што подразумева да се терапија прилагођава сваком болеснику појединачно. На одлуку и избор персонализованог терапијског третмана утичу следећи фактори: карактеристике тумора, молекуларне карактеристике тумора, преференције и карактеристике болесника.

Карактеристике тумора обухватају: проширеност, ресектабилност и локализацију тумора (леви и десни колон). Пре започињања лечења обавезно је одређивање молекуларних карактеристика – РАС и БРАФ статуса који представљају предиктивне и прогностне биомаркере, као и одређивање микросателитске нестабилности (eng. *Microsatellite Instability, MSI*).

Под карактеристикама болесника подразумевају се животна доб, коморбидитети и опште стање (фит и нон фит болесници) за шта се најчешће користи *ECOG* (eng. *Eastern Cooperative Oncology Group*) перформанс статус, док се преференције болесника тичу квалитета живота и профила токсичности одређеног терапијског режима.

Метастатска болест се углавном лечи хемиотерапијом (ХТ) која може бити палијативна, неoadјувантна и конверзиона, уз циљану или без циљане (eng. target) терапије.

Неoadјувантна терапија се примењује у случају ресектабилне метастатске болести, а циљ јој је ерадикација микрометастаза и контрола системске болести.

Конверзиона терапија примењује се код потенцијално ресектабилне метастатске болести, с циљем да преведу потенцијално гранично ресектабилне у ресектабилне промене.

Хируршко лечење ресектабилних промена је први избор, јер представља једини куративни вид лечења.

Радиотерапија је палијативна у случају локалог рецидива карцинома ректума и код коштаних метастаза. У олигометастатској болести примењују се локални аблативни третмани:

- радиофреквентна аблација (РФА),
- стереотаксична аблативна радиотерапија,
- радиоемболизација, трансартеријска хемиемболизација (eng. *TransArterial ChemoEmbolicisation*,

TACE).

Супортивна терапија (eng. Best supportive care, BSC) у виду инфузија, антидolorозне терапије, диуретске терапије уз абдоминалне пункције код асцитеса, трансфузије крвних деривата и остали медикаментни и немедикаментни видови лечења имају за циљ побољшање квалитета живота. На жалост, у неким случајевима је супортивна терапија и једини вид лечења због општег лошег стања и коморбидитета болесника.

У доступној медицинској литератури нема радова и публикација у вези са значајем туморског пупљења (ТП) у метастатској болести КРК. С обзиром на то да се болест дијагностикује касно – у III и IV стадијуму, и да такви болесници имају лошу прогнозу и преживљавање, ово истраживање би допринело новим сазнањима и утицало на избор лечења метастатског КРК. Патохистолошки налаз након хирургије јетрених метастаза КРК веома је значајан јер даје увид у то какав је хистолошки одговор на примењену терапију, информише о типу ресекције (R0/R1), указује на биологију тумора и ток болести. Из оперативног материјала, техником ланчане реакције полимеразе може се установити евентуално постојање генетских мутација, што је значајно за даљи напредак биолошке терапије.

Циљеви истраживања су да се додатном анализом, ван рутинске патолошке праксе, испита:

1. Да ли постоји патохистолошка разлика у терапијском одговору код синхроних и метахроних јетрених метастаза КРК, код болесника који су добијали полихемиотерапију по протоколу *Folfox4*;
2. Да ли постоји прогностички значај туморског пупљења у случају синхроних и метахроних јетрених метастаза КРК;
3. Корелацију густине туморских пупољака и терапијског одговора хистолошке регресије код R0 ресекције синхроних и метахроних јетрених метастаза, и
4. Да ли туморско пупљење може бити независни негативни фактор прогнозе у односу на дате полихемиотерапије по протоколу *Folfox4*, са и без инхибитора васкуларног ендотелног фактора (eng. *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGFR) – бевацизумаб.

Студија је спроведена на Института за онкологију Војводине., она је дизајнирана као проспективно – ретроспективна и обухвата 77 болесника оба пола, узраста преко 18 година, са патохистолошки верификованим јетреним метастазама КРК, који су оперисани у Институту за онкологију Војводине у периоду од 1. маја 2007. до 1. јуна 2017. године. Од укупно 120 болесника, њих 77 је испуњавало следеће критеријуме: да је хистолошки доказан метастатски аденокарцином колоректума са R0 ресекцијом и да су преоперативно добијали ХТ са биолошком терапијом или без ње. Болеснике смо поделили у две групе: КРК – синхрона метастатска болест и КРК – метахрона метастатска болест. Синхрона метастатска болест представља појаву јетрених метастаза до шест месеци од дијагнозе или пре дијагнозе примарног тумора, а метахрона метастатска болест представља појаву јетрених метастаза шест месеци након дијагнозе или операције примарног тумора. Временска граница ове поделе би одговарале међународном консензусу.

У групу метахроне метастатске болести укључени су и болесници који су стартно оперисали јетрене метастазе и нису добијали терапију по протоколу *Folfox4*, док су у групу синхроне метастатске болести уврштени болесници који су добијали терапију по протоколу *Folfox4* и они који су уз *Folfox4* добијали и ВЕГФ-инхибитор бевацизумаб. Радило се искључиво о IVa стадијуму болести по ТНМ класификацији, која је била ограничена на јетру као једино удаљено метастатско жариште. Подаци из

патолошких извештаја, из извештаја болничких хоспитализација, амбулантних контрола и са онколошких комисија од интереса у клиничком току болести, у целисти су добијени из болничког информационог система Института за онкологију Војводине, а из студије су искључени они болесници у чијем су праћењу клиничког тока болести недостајали подаци из болничког информационог систем

Након селекције болесника код којих је извршена Р0 ресекција синхроних и метакроних јетрених метастаза у IV стадијуму болести, светлосним микроскопом су анализирани хистолошки препарати направљени од исечака фиксираних у формалину и калуљених у парафин, и то са инвазивног фронта тумора. Ови препарати су након сечења на резове дебљине 4 μm били депарафинисани, дехидрирани и бојени стандардним хистолошким методама (хематоксилин и еозин), као и имунохистохемијски – техником имунопероксидазе са хематоксилинским контрастним бојењем, антителом на цитокератин који се експримира у карциному колона (цитокератин 20).

Пошто је извршена депарафинизација и блокирање ендogene пероксидазе тропостотним раствором H_2O_2 у трајању од 5 минута, исечци су због демаскирања антигена третирани са 10 mM цитратним пуфером (0,1 M лимунска киселина $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$, 0,1 M натријум $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$, pH 6,0) у микроталасној рерни, 2 пута по 10 минута, након чега су били испирани дејонизованом водом. Исечци су инкубирани 30 минута на собној температури анти-СК20 антителом (произвођач „ДАКО”, Данска), затим још 30 минута стрептавидин-пероксидаза комплексом. Као хромогени супстрат коришћен је 3-амино-9-етилкарбазол (произвођач „ДАКО”, Данска). Након сваког инкубирања узорци су испирани у ТРИС пуферисаном раствору (ТБС: 0,05 M, pH 7,6), а потом контрастно бојени хематоксилином.

Имунохистохемијска анализа је вршена светлосно-микроскопски, квалитативно и семиквантитативно, уз контроле.

Методологија одређивања густине ТП је била следећа: након дефинисања подручја са највећом густином ТП на скенирајућем увећању $\times 200$ (објектив 20) сви тумори су, према препоруци *Ueno H.* и сарадника, подељени на групу са малом густином ТП (0–9 по видном пољу) и групу са великом густином ТП (10 и више по видном пољу). Хистолошка регресија према модификованом градусу туморске регресије (eng. *modified Tumor Regression Grade*, mTRG) на примењену терапију компарирала се са радиолошким одговором по *RECIST* критеријумима. Припадност болесника овим групама је корелирана са терапијским и радиолошким одговором, као и са периодом без прогресије болести (eng. *Progression Free Survival*, PFS) и продужењем укупног преживљавања (eng. *Overall Survival*, OS). Податак о дијаметру јетрене метастазе КРК добијен је из макроскопског описа у патохистолошком извештају. Догађаји од интереса у клиничком току болести јесу прогресија након хируршког захвата јетрених метастаза и укупно преживљавање у периоду од 24 месеца.

У раду су, од метода дескриптивне статистике, примену нашле мере централне тенденције – аритметичка средина, мере варијабилитета – стандардна девијација, као и релативни бројеви.

Од метода аналитичке статистике коришћене су методе идентификације емпиријских расподела, методе за процену значајности разлике и то: у зависности од типа расподеле података т-тест, *Mann-Whitney U* тест и χ^2 тест.

За процену значајности повезаности улазних варијабли и исхода, коришћене су униваријантна и мултиваријантна *Cox* пропорционална хазардна регресиона анализа, као и логистичка регресиона анализа.

Kaplan-Meierove криве су коришћене да се процени стопа исхода за праћене варијабле током две године.

За статистичку обраду коришћен је SPSS програм.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов: Терапијски и прогностички значај густине туморских пупољака код ресецираних синхроних и метакроних јетрених метастаза колоректалног карцинома

је прецизно и јасно формулисан, разумљив и у складу са тематиком коју ова дисертација обрађује.

Увод: представља систематичан опис области којом се ова дисертација бави. Описана је епидемиологија и етиологија КРК. Детаљно су изнета класификација КРК као и одређивање стадијума болести. У савременој пракси, за одређивање стадијума КРК користи се ТНМ класификација. За одређивање стадијума болести код КРК у употреби су још и *Dukesova* и *Astler-Collerova* класификација .

Разлика између ТНМ и друге две класификације је у стратификацији, детаљности, прецизности, обележавању стадијума болести (I–IV), те у комбинацији категорија Т, Н и М за сваки индивидуални тумор. Одређена ТНМ класификација сврстава пацијента у неку од група:

- рано локализована болест,
- ограничено локално проширена болест са и без захватања локорегионалних лимфних чворова,
- локално проширена болест са захватањем локорегионалних лимфних чворова, и
- локално узнапредовала болест или болест само са удаљеним метастазама.

Постоје два типа одређивања стадијума болести:

– клинички – када се на основу прегледа, биопсије или помоћу неке од имиџинг техника добија увид у проширеност болести, и

– патолошки – када се након урађене хируршке интервенције поставља дијагноза ТНМ

Према препорукама *ESMO* водича, постоје две групе болесника: фит (они који су спремни за било који облик диферентног онколошког лечења) и нон фит (они који могу да приме палијативну диферентну онколошку терапију и они који могу да приме само најбољу супортивну терапију тј. терапију према симптомима).

У онкологији за примену било какве терапије од изузетне важности процена општег стања болесника. Зато се користи *ECOG* скала (0–5) која процењује активност болесника током дана, присуство или одсуство симптома, везаност пацијента за постељу у процентима (нпр. више или мање од 50%) и потребу за туђом негом и помоћи . Опште стање болесника је изузетно важно при доношењу одлуке о интензитету лечења, као и о томе да ли је уопште могуће започети диферентно онколошко лечење, уз обавезно очување квалитета живота и ниског профила токсичности одговарајућег ХТ режима са или без циљане терапије.

Избор терапије и стратегија лечења метастатског КРК су веома сложени процеси и захтевају мултидисциплинарни тим (МДТ), који сачињавају експерти различитих специјалности из ове области (медицални онколог, хирург, радиотерапеут, патолог, итд). Бројни фактори утичу на стратегију и интензитет лечења: молекуларне карактеристике – БРАФ и РАС статус, туморске карактеристике, локализација, ресектабилност и проширеност по ТНМ класификацији, и карактеристике болесника – фит и нон фит .

Избор прве линије у лечењу метастатског КРК је темељ за све остале линије лечења, као и за укупно преживљавање болесника. Кохортна студија у Америци за период 2004–2011, укључила је 4.877

болесника са метастатским КРК који су примали ХТ са или без циљане терапије кроз све линије лечења метастатске болести. Прву линију ХТ за лечење метастатске болести је примило 100% болесника, другу 53%, трећу 28%, а четврту линију само 13% болесника.

Персонализовани приступ за сваког пацијента подразумева клинички преглед, патохистолошку дијагностику, крвне анализе (ККС и биохемија), онкомаркере СЕА (карциномембрионални антиген) и СА 19-9 (карбохидратни антиген).

Радиолошки стадијум болести (eng. staging): компјутеризована томографија (КТ) / магнетна резонанца (МР) торакаса и абдомена са или без мале карлице, одређује се код свих болесника са метастатским КРК.

Опште стање болесника у метастатској болести је несумњиво главни фактор за прогнозу и предиктор одговора на ХТ, оно одређује интензитет лечења, тј. да ли да се примени комбинација два, три или четири цитостатика (доублет, триплет, итд) уз биолошку терапију, мање агресивнији третман или само супортивна терапија. Постоје три стратешке дилеме на самом почетку лечења метастатског КРК: да ли се ради о ресектабилној болести, о потенцијално ресектабилној болести или нересектабилној болести. На основу тога се планирају интензитет и циљ лечења.

Алгоритам за лечење метастатског колоректалног карцинома :

Први у рутинској пракси лечења метастатског КРК је свакако 5-флуороурацил (5-ФУ) , чији је механизам цитотоксичног дејства инхибиција ензима тимидилат-синтетазе (ТС) и последично стварање дезоксирибонуклеинске киселине (ДНК), као и преко флуороуридин-трифосфата (ФУТП) који се уграђује у рибонуклеинску киселину (РНК) и онемогућава њену функцију, а крајњи ефекат је ћелијска смрт. Уз додатак леуковорина (ЛВ) 5-ФУ повећава се и цитотоксични ефекат због продуженог дејства и интензитета инхибиције ензима ТС 5-ФУ у склопу ХТ протокола. Даје се болусно и/или континуирано инфузионо, и од тога зависе ефекат дејства и токсични нежељени ефекти. Инфузиони 5-ФУ има бољи терапијски одговор у односу на болусни 5-ФУ. Најчешће компликације су гастроинтестиналне у виду дијареје и мукозитиса, и хематолошке у виду неутропеније, и у већем проценту су присутне код болусног 5-ФУ.

Оксалиплатин је платински дериват, алкилирајући spoj, а механизам дејства му је формирање иререверзибилне везе са ДНК, што спречава репликацију и транскрипцију ДНК и доводи до ћелијске смрти. У комбинацији са 5-ФУ показује значајну синергистичку активност у лечењу метастатског КРК него сам, што је показано у раним фазама студија за лечење метастатског КРК.

Механизам дејства иринотекана је инхибиција ензима топоизомеразе која доводи до ломљења, кидања ДНК ланца што за последицу има ћелијску смрт. Може се дати као монотерапија код унапредовалог КРК, после неуспешног лечења 5-ФУ. Његова активност се још више испољава у комбинацији са осталим цитостатикима у склопу ХТ режима за лечење метастатског КРК, као и уз биолошку терапију .

Комбинација флуоропиримидина са оксалиплатином и/или иринотеканом представља основ за лечење метастатског КРК, јер несумњиво доприноси бољем терапијском одговору, *PFS*, па и *OS*, у односу на терапију само флуоропиримидинима .

Додавање биолошке терапије са инхибиторима васкуларног ендотелног фактора раста – бевацизумаб доказано повећава *OS*, даје бољи терапијски одговор и продужава *PFS*. То потврђују бројна рандомизована испитивања фазе III и опсервационе студије са протоколима који уз бевацизумаб садрже оксалиплатин и иринотекан. Бенефит бевацизумаба на *OS* је независан од

мутација КРАС, БРАФ или p53.

Свакако је важно од почетка знати и молекуларне карактеристике тумора – код РАС немутираних болесника је обавезна биолошка терапија на рецептор епидермалног фактора раста (eng. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) у комбинацији са стандардним ХТ протоколима јер, као што је раније наведено, има несумњив значај и за терапијски одговор, *PFS* и *OS*.

Друга линија за лечење метастатског КРК подразумева промену ХТ режима након неуспеха тј. прогресије болести. Као што је наведено, у првој линији се лечење започиње дублетима цитостатика по протоколу *Folfox4* или *Folfiri*. Између њих нема значајније разлике у *PFS* – медијана је 7 месеци, док код *OS* нема значајне статистичке разлике (медијана је 15 месеци наспрам 14 у корист *Folfox4* режима). У случају прогресије, оксалиплатински режим се мења иринотеканским режимом и обрнуто, у комбинацијама са осталим цитостатацима.

Рађена је компарација и са другим режимима ХТ као што су: *Capox* (капецитабин и оксалиплатин), *Capiri* (капецитабин и иринотекан), *IFL* (иринотекан, 5-флуороурацил и леуковорин), *IROX* (иринотекан и оксалиплатин). Суштина је у томе да у првој линији можемо дати дублет ХТ по протоколу *Folfox4* или *Folfiri* без утицаја на *OS* и *PFS*, као што је већ речено – са или без биолошке терапије, у зависности од молекуларних и туморских карактеристика, и карактеристика болесника.

У трећој линији за лечење метастатског КРК, биолошка анти-EGFR терапија (цетуксимаб и панитимумаб) ефикасна је на *OS* код РАС немутираних болесника у односу на друге лекове. Цетуксимаб и панитимумаб су активни како појединачно, тако и у комбинацији са иринотеканом. Регорафениб мултикиназни инхибитор има своје место у лечењу метастатског КРК након што су исцрпљени сви претходни видови лечења, и показује бенефит у односу на најбољу симптоматску терапију али се због велике токсичности користи посебно обзиром.

Комисија је мишљења да је наслов рада прецизно и јасно формулисан, у складу са темом истраживања, као и да је у уводном поглављу на одговарајући начин објашњена област и тема којом ће се ово истраживање бавити. Увод је написан разумљиво и систематично обрађује у целини проблематику која је тема ове докторске дисертације. Детаљно је објашњена хемиотерапија узнапредовалог и метастатског карцинома КРК, као и критеријуми за процену радиолошког одговора за исту. На крају детаљан опис патолошког степена туморске регресије, као и процену степена густине туморског пупљака по *Ueni H.* и сарадницима.

Циљеви истраживања: су јасно формулисани на начин који омогућава једноставно доношење конкретних закључака. У складу са дефинисаним циљевима истраживања логично су изведене хипотезе, разумљиво и јасно дефинисане и научно оправдане. Из њих јасно следи да ће у овом истраживању бити утврђена клиничка употребљивост туморског пупљака као независног индикатора лоше прогнозе код болесника у IV стадијуму болести колоректалног карцинома.

Комисија је мишљења да су циљеви истраживања адекватно дефинисани, а да су у односу на њих логично и реално постављене хипотезе.

Материјал и методе рада: одабрани су и испланирани по принципима методологије научноистраживачког рада у медицини. Истраживање је претходно одобрено од стране Етичког одбора Института за онкологију Војводине и Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду. Прецизно је дефинисан начин избора и величина узорка, као и критеријуми за укључивање и искључивање из студије. Студија је укључила 77 болесника који испунили раније дефинисане услове. Студија је спроведена на Клиници за интерну онкологију, одељењу патологије, Института за онкологију Војводине. У студији су учествовали интернисти различитог искуства у лечењу метастатског КРК, радиолози и патолози запослени на

одговарајућим Клиникама и одељењима Института за онкологију Војводине. Методе коришћене у овом истраживању су референтне, адекватно одабране, прихваћене и често коришћене у публикованим научним радовима у референтним домаћим и страним часописима. Методологија је јасно дефинисана и разумљиво су описане све фазе истраживања. Представљене методе су адекватно одабране и у складу са претходно постављеним циљевима истраживања.

Комисија је мишљења да су методе коришћене у овом раду адекватно одабране, у складу су са постављеним циљевима истраживања и омогућавају добијање актуелних научних резултата високог квалитета. Методе статистичко-математичке обраде података су адекватно одабране.

Резултати: подељени су у више логичних целина ради лакше прегледности и разумевања комплексне проблематике којом се ово истраживање бави. Приказани резултати јасно произилазе из претходно описане методологије истраживања и савремених статистичких метода. Представљени су систематично, прегледно и стручно, табеларно, текстуално и графички.

Комисија је мишљења да су приказани резултати оригинални, реално приказани, погодни су за даљу интерпретацију, те да на јасан и разумљив начин осликавају проблематику обрађивану у раду.

Дискусија: написана је детаљно и систематично. Стил писања је складан, разумљив, у складу са правилима српског језика уз правилну употребу адекватних стручних речи и израза пореклом из латинског и енглеског језика. Полазећи од резултата добијених у свом истраживању и тумачења која кандидат спроводи у дискусији су систематична и логична. Међутим, нису могућа поређења добијених резултата обзиром да нису спроведена слична истраживања. Искрпна дискусија свих аспеката претходно обрађених у раду и разложно тумачење сопствених резултата резултирају у извођењу научно заснованих закључака. Показан је изузетно висок ниво познавања литературе која обрађује проблематику. У дискусији нису пронађене нелогичности.

Комисија је мишљења да је дискусија добијених резултата исцрпна, логична, утемељена на научним принципима, те да указује на изразито висок степен познавања проблематике која је обухваћена овим истраживањем, као и способност кандидата да одабере релевантна истраживања у савременој литератури и критички се осврне на њих.

Закључци: приказани су јасно, прегледно и директно су изведени из резултата истраживања. На основу њих се види да су две хипотезе делимично потврђене, док друге две нису. Закључци овог истраживања имају примену како у научне, тако и у стручне сврхе, односно у свакодневном клиничком раду.

Комисија је мишљења да су закључци ове дисертације тачно и логично изведени на основу добијених резултата истраживања. Закључци добијени у овој дисертацији имају своју јасну примену у даљем научном и стручном раду и представљају смернице за будућа истраживања у овој области.

Литература: наведена је прегледно, савремено, уз коришћење релевантних библиографских јединица у области истраживања. Литературни наводи су на правилан начин приказани према важећим Ванкуверским правилима.

Комисија је мишљења да су литературни наводи савремени, одабрани на одговарајући начин и у складу са проблематиком коју ова дисертација обрађује.

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01.јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. Petrović Tomislav, Slavica Knežević-Ušaj, Dragana Radovanović, Dejan Lukić, **Nemanja Petrović**, Tanja Petrović: „ COMPLET HISTOPATHOLOGICAL REGRESSION IN RECTAL CANCER AFTER NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY AND SPHINCTER PERSERVING SURGICAL TREATMENT“: Article ; Vojnosanitetski pregled (2016); Online First December, 2016. (M23)
2. Petrović Tomislav, Slavica Knežević-Ušaj, Dragana Radovanović, Dejan Lukić, **Nemanja Petrović**, Tanja Petrović: „ COMPLET HISTOPATHOLOGICAL REGRESSION IN RECTAL CANCER AFTER NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY AND SPHINCTER PERSERVING SURGICAL TREATMENT“: Article ; Vojnosanitetski pregled (2016); Online First December.(M23)
3. V. Vidović, I. Nikolić, J. Vukojević, G. Samardžija, B. Kukić, B. Bogdanović, **N. Petrović** : „ UNUSUAL METASTASIS OF ESOPHAGEAL CANCER“: Case report; Vojnosanitetski pregled 10/2014;71(10):975-7. (M23)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Полазећи од добијених резултата у истраживању формулисано је 5 јасних закључака који одговара претходно дефинисаним циљевима истраживања:

1. У групи болесника са синхроним метастазама КРК лечених хемиотерапијским протоколом *Folfox4*, са и без бевацизумаба, постоји статистички значајна разлика у учесталости преживљавања током две године, и то код оних са малом у односу на оне са великом густином туморских пупољака.
2. У групи болесника са метахроним метастазама КРК лечених хемиотерапијским протоколом *Folfox4*, са и без бевацизумаба, нема статистички значајне разлике у учесталости преживљавања током две године: и то код оних са малом у односу на оне са великом густином туморских пупољака.
3. У групи болесника са синхроним и метахроним метастазама КРК нема статистички значајне разлике у учесталости лошијег хистолошког одговора на терапију (mTRG 3-5), у односу на малу и велику густину туморских пупољака.
4. У групи болесника са синхроним метастазама КРК велика густина ТП је независан негативан фактор прогнозе у односу на дате терапијске режиме – полихемиотерапије по протоколу *Folfox4* са и без бевацизумаба, што се види у преживљавању током две године код оних са

малом густином ТП у односу на оне са великом густином ТП. Међутим, код болесника са метахроним метастазама КРК није добијена статистичка значајност.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Најзначајнији резултати спроведеног истраживања су приказани систематично и јасно уз употребу табела и графика. Табеле и графикони у овом раду су добро осмишљени и прегледни. Резултати добијени у истраживању су прецизно и логично тумачени у складу са најновијим информацијама из доступне научне литературе, уз поштовање научних и стручних принципа. Резултати су на логичан начин анализирани, детаљно, уз критички осврт на све аспекте проблематике истраживања. Закључци који су изведени на основу добијених резултата су адекватни, научно оправдани, а начин њихове интерпретације указује да кандидат одлично познаје проблематику обрађену у дисертацији.

Комисија позитивно оцењује начин на који су резултати приказани и тумачени у дисертацији.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме
Комисија је мишљења да је докторска дисертација написана у складу са образложењем које је кандидат навео у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе
Ова докторска дисертација садржи све битне елементе које карактеришу оригиналан научно-истраживачки рад, а на основу којих би рад могао да се понови. Рад је резултат самосталног истраживања кандидата. Написан је прецизно, систематично и јасно.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Ова докторска дисертација даје оригиналан научни допринос у области интернистичке онкологије и у проналежењу независних прогностичких фактора који утичу како на избор терапије тако и на прогнозу болести. Студије објављене последњих година показале су статистички значајнију повезаност присуства повећане густине туморских пупољака (ТП) и цитоплазматских псеудофрагмената с лошијим исходом болести. Дакле, присуство повећане густине туморских пупољака (ТП) и цитоплазматских псеудофрагмената представља независни индикатор лошије прогнозе. Поменуте студије се баве оценом улоге туморских пупољака код локорегионалног КРК у II стадијуму.

Туморско пупљење високог интензитета доводи се у везу с предикцијом појаве метастаза у лимфним чворовима у случају карцинома који инфилтрују само слузницу и подслузницу (T1 стадијум); могуће је идентификовати туморе са већом густином ТП, па и већу вероватноћу преласка у метастатску болест. Неки радови оспоравају прогностички значај јер је интензивно ТП забележено само у случајевима са лошим прогностичким показатељима, као што су лимфоваскуларна и перинеурална инвазија. Нема радова који се баве значајем и улогом ТП у метастатској болести КРК, нити његовим утицајем на прогнозу болести. Но, многи радови се баве значајем интензитета ТП за прогнозу болести код других карцинома (дојке, једњака, панкреаса, итд).

У Институту за онкологију Војводине рађена је докторска дисертација Н. Шолајића о прогностичком значају ТП и цитоплазматских псеудофрагмента (ЦПФ) код болесника са карциномом колоне у II стадијуму болести. Добијени резултати су потврдили да је велика густина ТП/ЦПФ (присутна у 39,5% случајева) независни индикатор лоше прогнозе код болесника са карциномом

колона у II стадијуму (радом је обухваћено 114 болесника).

ТП у метастатској болести КРК нам указује да смо још увек на самом почетку и да су потребна даља истраживања на субпопулацији болесника који имају ограничену метастатску болест у јетри. Свакако су неопходна и испитивања у правцу молекуларних карактеристика и патохистолошких фактора у метастатској болести (ТП, дедиферентоване кластер ћелије, перитуморска и туморска инфламација, присуство и одсуство псеудокапсуле, лимфоваскуларна инвазија, портна инвазија, итд).

Оригинални допринос ове докторске дисертације да је утврдила да је густина ТП независан лош прогностички фактор код болесника у IV стадијуму болести. Поред тога указала да болесници оперисани од синхроних метастаза са малом густином туморских пупољака дуже живе од болесника у заданом периоду.

Кандидат је приликом израде докторске дисертације показао знање и зрелост у научно-истраживачком раду, самосталност, и у складу са тим обрадио је актуелну тему, добијене резултате је систематично и јасно изложио, а њиховом интерпретацијом правилно извео закључке.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања

Након пажљивог проучавања дисертације чланови Комисије нису уочили недостатке који би потенцијално могли да утичу на резултате спроведеног истраживања или да умање њену научну вредност.

X ПРЕДЛОГ:

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:

Након што је позитивно оценила све делове , а затим дала укупну позитивну оцену ове докторске дисертације Комисија за оцену докторске дисертације предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Новом Саду и Сенату Универзитета у Новом Саду, да се докторска дисертација кандидата асист. др Немање Петровића, са називом „ **Терапијски и прогностички значај густине туморских пупољака код ресецираних синхроних и метахроних јетрених метастаза колоректалног карцинома** “ прихвати, а кандидату одобри одбрана.

датум: X

доц.др ивана Коларов-Бјелобрк, председник

доц.др Зоран Никин, члан

емеритус проф. др Бранимир Гудурић, члан

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.

ИЗВЕШТАЈ СЕ ПОДНОСИ У 10 ПРИМЕРАКА

(два извештаја са оригиналним потписима)

КАНДИДАТ ЈЕ ОБАВЕЗАН ДА ДОСТАВИ ИЗВЕШТАЈ И У ЕЛЕКТОРНСКОЈ ФОРМИ

У PDF формату на ЦД-у

НАПОМЕНА: Уз извештаје студенти морају да предају и попуњен образац бр. 7 у два примерка и на ЦД-у у PDF формату