

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовео комисију: Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду, на седници дана: 10.02.2022.год.		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. Коларов Бјелобрк Ивана	доцент	Катедра за интерну медицину интерна онкологија (2018.)
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Нови Сад		председник
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Кукић Биљана	доцент	Катедра за интерну медицину интерна онкологија (2017.)
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Нови Сад		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Крстић Миодраг	Редовни професор	Катедра за интерну медицину, гастроентерологија (2011.)
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Београд		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Јелена Перо Радић		
2. Датум рођења, општина, држава: 28.11.1983. Вуковар, Вуковар, Р. Хрватска		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Медицински факултет, Универзитета у Новом Саду, доктор медисине, мастер, специјалиста интерниста онколог		
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2013. године, Смер Клиничка медицина		
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:		
„Прогностички и предиктивни значај локализације и карактеристика примарног тумора у лечењу метастатског колоректалног карцинома код пацијената без мутације KRAS гена„		

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација је прегледно написана на 151 страна. Садржи све неопходне делове научног рада, уобличене у седам поглавља (увод; циљеви и хипотезе; болесници, материјали и методе; резултати; дискусија; закључци; литература). Приказано је 30 табела, 5 слика, 21 графикон. У литератури је цитирано 360 библиографских јединица.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан и одражава текст и садржај

Увод докторске дисертације је написан јасно, систематизовано и пружа свеобухватан увид у изучавану проблематику докторске дисертације.

Ово поглавље чине четири целина: Епидемиологија, етиологија, патогенеза карцинома дебелог црева као и лечење колоректалог карцинома.

У одељку Епидемиологија колоректалног карцинома, изнети су подаци о броју оболелих како у свету тако и код нас. Такође, приказана је географска дистрибуција карцинома дебелог црева, тј. наведене су земље са нижом и вишом инциденцом ове болести.

У одељку Етиологија колоректалног карцинома, описани су фактори ризика који утичу на настанак колоректалног карцинома, тј повећавају ризик од настанка истог.

У одељку Патогенеза колоректалног карцинома описани су механизми настанка колоректалног карцинома.

У одељку Лечење колоректалног карцинома описани су прогностички и предиктивни параметри који утичу на прогнозу болести и који се користе приликом избора најприкладнијег терапијског приступа у лечењу болесника са колоректалним карциномом. Посебан осврт на локализацију примарног тумора као битног прогностичког и предиктивног фактора, који утиче на прогнозу болести, али има и предиктивну вредност када је у питању терапија моноклонским антителима усмерених против епидермалног фактора раста. Такође, детаљно су описане хистолошке, физиолошке, молекуларне разлике између левог и десног колона, као и разлике у клиничкој презентацији болести. У овом одељку описане су и најновије клиничке смернице за лечење пацијената са метастатским колоректалним карциномом.

Циљеви истраживања су јасно постављени и омогућавају доношење конкретних закључака.

Хипотезе су прецизно формулисане у односу на постављене циљеве истраживања.

У поглављу **Болесници, материјали и методе**, јасно су дефинисани укључни критеријуми на основу којих је формиран узорак. Детаљно су описане методе које су кориштене приликом патохистолошких и молекуларних анализа одабраних исечака ткива тумора дебелог црева, као и интерпретација добијених налаза. За обраду добијених резултата кориштене су стандардне статистичке методе које у потпуности одговарају овој врсти испитивања.

Поглавље резултати је подељено у једанаест потпоглавља. У првом одељку су приказани демографски подаци пацијената, дистрибуција пацијената по полу, старости у односу на локализацију примарног тумора. У другом и трећем одељку приказани су резултати које се односе на карактеристике примарног тумора, локализација примарног тумора према шифрарнику МКБ, приказане су патохистолошке карактеристике примарног тумора. У четвртном одељку изнесени су резултати о разликама патохистолошких карактеристика у односу на локализацију примарног тумора дебелог црева. У петом одељку описани су резултати који се односе на карактеристике метастатског колоректалног карцинома, најчешће локализације метастаза, затим локализација метастаза у односу на примарну локализацију тумора, приказани су резултати времена до прогресије болести, у односу на примарни тумор. У шестом одељку описано је кумулативно преживљавање пацијената са метастатским колоректалним карциномом, затим

кумулятивно преживљавање у односу на локализацију и стадијум болести. У седмом одељку описано је кумулативно преживљавање без прогресије болести, на примењену терапију анти ЕГФР антителима. У осмом одељку описани су резултати одговора на терапију анти ЕГФР антителима, у односу на локализацију примарног тумора. У деветом и десетом одељку приказани су резултати мултиваријантне анализе кумулативног преживљавања и кумулативног преживљавања без прогресије болести код пацијената са метастатским колоректалним карциномом. У једанаестом одељку приказани су резултати ХЕР 2 анализе као и кумулативно преживљавања и кумулативно преживљавање без прогресије болести.

Резултати одговарају постављеним циљевима и приказани су јасно, недвосмислено, без сувишних коментара и понављања. Табеле и графикони су прегледно представљени и прате текст. Добијени резултати из ове докторске дисертације истичу и потврђују значај локализације примарног тумора у стратегији лечења пацијената са метастатским колоректалним карциномом, чиме би допринели индивидуализацији и персонализацији у лечењу ових пацијената. На основу резултата из докторске дисертације локализација примарног тумора треба да буде стандардни прогностички и предиктивни фактор који се користи у свакодневној клиничкој пракси. Такође, треба узети у обзир и прекомерну експресију ХЕР 2 рецептора, као додатни прогностички и предиктивни фактор.

Дискусија прати увод, циљеве, материјал и методе, као и резултате дисертације. У дискусији су протумачени добијени резултати и упоређени са резултатима других истраживача на основу обимне прегледане литературе. Такође, описан је најновији алгоритам лечења пацијената са метастатским колоректалним карциномом, који у великој мери зависи од локализације примарног тумора.

У поглављу **Закључци**, на основу добијених резултата, закључци су јасно и концизно изведени, те се могу сматрати поузданим, научно заснованим и одговарају постављеном циљу дисертације.

Поглавље **Литература**, садржи списак од 363 референци цитираних на уобичајен и правилан начин. Избор референци је актуелан и примерен тематици која је предмет ове дисертације

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ:

1. Vidovic V, Nikolic I, **Vukojevic J**, Samardzija G, Kukic B, Bogdanovic B, et al. Unusual metastasis of esophageal cancer. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71(10):975-7. M23
2. **Vukojevic J**, Nikolic I, Kukic B, Bogdanovic B, Nikin Z. Helicobacter Heilmannii associated gastritis: case report. *Arch Oncol.* 2011; 19(3-4):73-5. M52
3. Popovic L, Matovina-Brko G, Popovic M, Petrovic D, Cvetanovic A, **Vukojevic J**, et al. High dose chemotherapy with stem cell support in the treatment of testicular cancer. *World J Stem Cells.* 2015;7(11):1222-32. M51
4. Kolarov-Bjelobrck I, Ivkovic-Kapic T, Jovanovic D, Trifunović J, **Radic J**, Vidovic V, et al. Clinical Relevance of Determination of Tumour Infiltrating Lymphocytes in Breast Carcinoma.

5. Popović M, Matovina Brko G, Petrović D, Vranjković B, **Radić J**, Popović L. Prognostic value of age-adjusted international prognostic index in patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma - a single centre experience. *Med Pregl.* 2019;72(1-2):25-9. M51
6. Vranjkovic B, Petrovic D, **Radic J**, Popovic M, Kolarov Bjelobrk I, Petrovic N. Optimal time for adjuvant therapy initiation in breast cancer patients: a single centre experience. *Med Pregl.* 2018;71(11-12):394-403. M51
7. Kolarov Bjelobrk I, **Radic J**, Trifunovic J, Pesic J, Vidovic V, Vranjkovic B, et al. The efficacy of lapatinib in patients with metastatic HER2 positive breast cancer who received prior therapy with monoclonal antibodies and antibody-drug conjugate: a single institutional experience. *J Chemother.* 2021. DOI: 10.1080/1120009X.2021.2009722. In press. M23
8. Matovina Brko G , Popovic M, Jovic M, **Radic J**, Bodlovic Kladar M, Nikolic I, et al. COVID-19 vaccines and cancer patients: acceptance, attitudes and safety. *J BUON.* 2021;26(5):2183-90.

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

1. Краће време до прогресије болести, тј. краћа медијана времена до прогресије болести код пацијента са примарним КРК без КРАС мутација локализованим у десном делу колона указује на то је да локализација примарног тумора битан прогностички и предиктивни фактор.
2. Краће укупно преживљавање, тј. краћа медијана укупног преживљавања код пацијента са примарним КРК без КРАС мутација локализованим у десном делу колона указује на то је да локализација примарног тумора битан прогностички и предиктивни фактор.
3. Локализација примарног тумора није повезана са свим наведеним патохистолошким параметрима неоповљне прогнозе. Муцинозни аденокарцином и нижи степен диференцијације (градус 3) су чешћи код тумора локализованих у десном делу колона.
4. Обзиром на број ХЕР 2 позитивних пацијената, није доказана корелација, тј повезаност параметара неповољне прогнозе код пацијената са мКРК без КРАС мутације и прекомерне експресије ХЕР 2 рецептора.
5. Кумулативно преживљавање без прогресије болести (ПФС) и укупно преживљавање (ОС) пацијента са примарним КРК без КРАС мутација са ХЕР2 позитивним налазом је лошије у односу на пацијенте са ХЕР 2 негативним налазом, што указује на то да је прекомерна експресија ХЕР 2 рецептора битан прогностички и предиктивни фактор код пацијената са мКРК.
6. Као независни предиктори кумулативног преживљавања (ОС) код пацијената са колоректалним карциномом показали су се муцинозни аденокарцином, присуство перинеуралне инвазије, присутност тумора на ресекционом рубу (Р1 и палијативне операције), али и десна локализација примарног тумора, што потврђује значај локализације примарног тумора као прогностичког и предиктивног фактора.
7. Као независни предиктори кумулативног преживљавања без прогресије болести (ПФС) код пацијената са колоректалним карциномом показали су се муцинозни аденокарцином и десна локализација, што нам такође потврђује значај локализације примарног тумора као предиктивног фактора.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

Кандидаткиња Јелена Радић је у потпуности обавила истраживања која су била предвиђена планом у пријави ове дисертације. Добијени резултати су проистекли из оригинално постављених циљева истраживања усмерених индивидуализацији и перонализацији у лечењу пацијената са метастатским колоректалним карциномом. То би утицало на побољшање ефикасности третмана опацијената са метастатским колорексталним карциномом, али без повећања токсичности. На тај начин селекујемо пацијенте који немају корист од одређених терапијских третмана, и не излажемо их непотребној токсичности. Резултати истраживања су

систематично и прегледно приказани, а дискусија заснована на најновијим научним сазнањима, те се начин приказа и тумачења резултата истраживања оцењују позитивно.

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?

Дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Дисертација садржи све битне елементе. Кандидаткиња је при изради дисертације показала висок степен познавања проблематике, урадила је обимни преглед литературе, добро је поставила хипотезе и циљеве рада, применила је адекватне и савремене методе истраживања и обраде резултата, које је јасно приказала и на основу чега је донела значајне закључке.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Дисертација представља оригиналан допринос науци, јер је доказала да је локализација примарног тумора битан прогностички и предиктивни фактор у лечењу пацијената са KRAS немутираним колокреталним карциномом, и да треба да буде стандардни параметар приликом планирања стратегије лечења пацијената са метастатским колокреталним карциномом. Сав труд улаже се у правцу продужења живота онколошких пацијената, али јако битан сегмент је и квалитет живота. Из тог разлога, битно је што детаљније знати профил тумора, и спрам њега лечити пацијенте, који ће имати клиничку корист без непотребног излагања токсичним ефектима.

4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?

Недостаци дисертације нису уочени.

X ПРЕДЛОГ:

Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију Јелене Радић , под називом:
„Прогностички и предиктивни значај локализације и карактеристика примарног тумора у
лечењу метастатског колоректалног карцинома код пацијената без мутације KRAS гена,,
и предлаже да се прихвати Извештај о оцени докторске дисертације, а кандидату одобри
одбрана рада.

На основу наведеног, комисија предлаже:

а) да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана;

Место и датум: Нови Сад

1.Име, презиме, звање и потпис
Доц. Др Коларов Бјелобрк Ивана,
председник

2.Име, презиме, звање и потпис
Доц. Др Кукић Биљана, члан

3. Име, презиме, звање и потпис
Проф. Др Крстић Миодраг, 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 и да исти потпише.