

## ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

### ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

|                                    |  |   |
|------------------------------------|--|---|
| Презиме, име једног родитеља и име | Миодраг Небојша Ђорђевић               | Република Србија • Универзитет у Нишу<br>МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У НИШУ<br>Примљено: 15.01.2021.<br>Бр. св. 06 Број 333 |
| Датум и место рођења               | 18.11.1989.год. у Нишу                 |   |
| <b>Основне студије</b>             |  |   |
| Универзитет                        | Универзитет у Нишу                     |   |
| Факултет                           | Медицински факултет                    |   |
| Студијски програм                  | Интегрисане академске студије медицине |   |
| Звање                              | Доктор медицине                        |   |
| Година уписа                       | Школска 2008/09                        |   |
| Година завршетка                   | 27.06.2014.                            |   |
| Просечна оцена                     | 9.94                                   |   |

### Докторске студије

|                           |                     |
|---------------------------|---------------------|
| Универзитет               | Универзитет у Нишу  |
| Факултет                  | Медицински факултет |
| Студијски програм         | Медицинске науке    |
| Година уписа              | 2014/15.            |
| Остварен број ЕСПБ бодова | 140                 |
| Просечна оцена            | 10                  |

### НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

|   |   |
|---|---|
| Наслов теме докторске дисертације                               | Утицај молекуларних карактеристика инвазивног дукталног карцинома дојке на појаву локорегионалних метастаза |
| Име и презиме ментора, звање                                    | Александар Караниколић, ванредни професор   |
| Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације | 8/19-01-005/19-039 од 25.10.2019.   |

### ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| Број страна                  | 127 |
| Број поглавља                | 11  |
| Број слика (шема, графикона) | 79  |
| Број табела                  | 23  |
| Број прилога                 | 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 |
|--------|---|------------|
| 1      | Miodrag Đorđević, Aleksandar Karanikolic, Ljubinka Velickovic, Maja Milentijevic. Association of axillary node status with clinicopathological characteristics and expression of EZH2 and CD44 in primary breast ductal carcinoma. Pak J Med Sci. 2020;36(7):1539-1544. <a href="https://doi.org/10.12669/pjms.36.7.2954">https://doi.org/10.12669/pjms.36.7.2954</a> IF <sub>5</sub> 0.973<br>Аутори овог рада истраживали су повезаност клиничко-патолошких карактеристика примарног дукталног карцинома дојке и експресије нуклеарног маркера EZH2 и мембранског маркера CD44 са статусом лимфних нодуса аксиле. Резултати овог рада указују на то да постоји значајна повезаност високе експресије EZH2, ER негативног статуса и T3-T4 стадијума тумора са присуством метастаза у аксиларним лимфним нодусима код пацијенткиња са примарним дукталним карциномом дојке.<br>Кратак опис садржине (до 100 речи) | M23        |



## 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

*Докторанд Миодраг Ђорђевић, сарадник у настави за ужу научну област Хирургија на Медицинском факултету Универзитета у Нишу, испуњава све услове, предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Нишу и Статутом Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за одбрану докторске дисертације јер је 1. испунио све предиспитне и испитне обавезе предвиђене планом и програмом Докторских академских студија - медицинске науке; 2. Одлуком бр.8/19-01-005/19-39 од 25. 10.2019. године, Научно-стручног већа за медицинске науке Универзитета у Нишу дата сагласност на одлуку о усвајању наведене теме докторске дисертације; 3. израдио докторску дисертацију; 4. Одлуком бр.10-10770-3 од 30. 10. 2020. године Наставно- научног већа Медицинског факултета Универзитета у Нишу именована Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације; 5. публиковао резултате истраживања докторске дисертације у међународном часопису категорије М23 са импакт фактором 0,973.*

## ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Ова докторска дисертација написана је на 127 страна, а састоји се од једанаест поглавља која обухватају: увод, теоријска разматрања о карциному дојке, преглед литературе о молекуларним маркерима канцерских ћелија у молекуларним подтипovima инвазивног дукталног карцинома дојке, научну хипотезу, циљеве истраживања, материјал и методе, резултате истраживања, дискусију, закључак, литературу и биографију аутора.

**Увод** садржи историјске податке о развоју дијагностичких и терапијских процедура код карцинома дојке.

**Теоријска разматрања о карциному дојке** односе се на актуелна сазнања из области епидемиологије карцинома дојке, фактора ризика и мера превенције, дијагностике, патохистолошких форми и стадијума карцинома дојке, лечења и стандардних прогностичких фактора.

**Преглед литературе о молекуларним маркерима канцерских ћелија** обухвата најновија сазнања о улози нуклеарних маркера (KLF4, SOX2, OCT3/4 i EZH2) и мембранских протеина (CD44 i CD117) канцерских ћелија у настанку карцинома дојке и развоју метастаза.

**Радна хипотеза:** висока експресија једног или више молекуларних маркера, као и њихова коекспресија значајно је повезана са ширењем инвазивног дукталног карцинома дојке у аксиларне лимфне нодусе, већим бројем метастазама захваћених лимфних нодуса и молекуларним подтипovima карцинома.

**Циљ истраживања** био је да се утврди утицај молекуларних карактеристика тумора (експресије молекуларних маркера канцерских ћелија), као нестандардних прогностичких фактора, на развој локорегионалних метастаза инвазивног дукталног карцинома дојке, као и њихова корелација са клиничко-патолошким карактеристикама и молекуларним подтипovima карцинома.

Поглавље **Материјал и методе** садржи податке о пацијенткињама које су укључене у истраживање, опис имунохистохемијске методе за детекцију канцерских молекуларних маркера, интерпретацију имунохистохемијске реакције и опис статистичке анализе добијених резултата.

**Резултати** су систематизовани у неколико целина: корелација клиничко-патолошких параметара карцинома и статуса аксиларних лимфних нодуса, корелација експресије молекуларних маркера карцинома и статуса аксиларних лимфних нодуса, корелација експресије молекуларних маркера и клиничко- патолошких параметара, компаративна анализа молекуларних подтипова карцинома у односу на клиничко-патолошке карактеристике карцинома и експресију молекуларних маркера, као и повезаност клиничко-патолошких карактеристика и експресије молекуларних маркера са локорегионалним ширењем инвазивног дукталног карцинома дојке.

**Дискусија** обухвата упоређивање и дискутовање добијених резултата, оним редоследом како су наведени у претходном поглављу, са сличним, актуелним резултатима других аутора.

**Закључци** садрже јасно и концизно изнете резултате који одговарају постављеним циљевима, а садржани су у 19 навода.

**Литература** садржи 204 референце, од којих је већина публикована у последњих десет година, а од тога око 45% у последњих 5 година.

**Биографија аутора** налази се на крају дисертације.

## ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

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

Постављени циљеви докторске дисертације су у потпуности остварени. Испитана је корелација клиничко-патолошких карактеристика и молекуларних маркера инвазивног дукталног карцинома дојке и њихов утицај на појаву локорегионалних метастаза. Идентификоване су клиничко-патолошке (величина тумора и вредности пролиферативног Ки-67 индекса) и молекуларне карактеристике инвазивног дукталног карцинома дојке (висока експресија OCT3/4 и EZH2) које имају утицај на локорегионално ширење тумора.

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

Докторска дисертација под насловом „Утицај молекуларних карактеристика инвазивног дукталног карцинома дојке на појаву локорегионалних метастаза” представља оригинално научно дело, чије је истраживање спроведено у високо специјализованим научним установама, применом актуелних хистолошких метода, најсавременије имунохистохемијске методе и метода статистичке обраде података.

Научни допринос ове докторске дисертације огледа се у томе што испитивање експресије молекуларних маркера

карцинома представља најсавременији истраживачки приступ у области карциногенезе. Посебан допринос ове дисертације је у томе што су идентификовани нови, нестандартни маркери инвазивности и метастазирања инвазивног дукталног карцинома дојке. Њихова примена у клиничкој пракси може допринети бољем сагледавању тока и исхода инвазивног дукталног карцинома дојке и избору оптималног терапијског приступа.

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Др Миодраг Ђорђевић је, поред хируршких процедура у лечењу карцинома дојке, у потпуности савладао нову имунохистохемијску методу за детекцију молекуларних маркера канцерских ћелија. Клиничке и патохистолошке параметре, као и резултате детекције молекуларних маркера тумора анализирао је у складу са свим принципима методологије научноистраживачког рада, а резултате у дисертацији јасно и систематично приказао. Своје резултате компарирао је са најновијим резултатима других аутора доступних у литератури. Резултате истраживања преточио је у јасне и концизне закључке. Др Миодраг Ђорђевић показао је велику одговорност и зрелост у научноистраживачком раду.

### ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

На основу детаљног прегледа докторске дисертације под насловом „Утицај молекуларних карактеристика инвазивног дукталног карцинома дојке на појаву локорегионалних метастаза”, Комисија је закључила да она представља самостално и оригинално научно дело које обухвата преглед најсавременије научне литературе, циљеве дефинисане у складу са темом и радном хипотезом, јасно наведене методе истраживања, адекватно статистички обрађене и илустроване резултате и прецизне закључке.

На основу свега наведеног, Комисија констатује да је докторанд Миодраг Ђорђевић у потпуности испунио услове за одбрану докторске дисертације, те предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета и Научно-стручном већу за медицинске науке Универзитета у Нишу да усвоји Извештај и одобри јавну одбрану ове докторске дисертације.

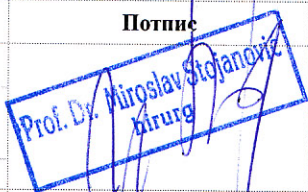


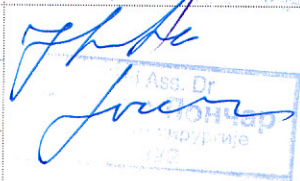

### КОМИСИЈА

Број одлуке ННВ о именовану Комисије

10-10770-3

Датум именованја Комисије

30.10.2020.

| Р. бр. | Име и презиме, звање  |  | Потпис  |
|--------|---|--|---|
| 1.     | Проф. др Мирослав Стојановић<br>Медицина-УНО Хирургија<br>(Научна област)           | председник<br>Медицински факултет Универзитета у<br>Нишу<br>(Установа у којој је запослен)   |  |
| 2.     | Проф. др Александар Караниколић<br>Медицина- УНО Хирургија<br>(Научна област)       | ментор, члан<br>Медицински факултет Универзитета у<br>Нишу<br>(Установа у којој је запослен) |  |
| 3.     | Проф. др Љубинка Јанковић Величковић<br>Медицина- УНО Патологија<br>(Научна област) | члан<br>Медицински факултет Универзитета у<br>Нишу<br>(Установа у којој је запослен)         |  |
| 4.     | Доц. др Златибор Лончар<br>Медицина- УНО Хирургија<br>(Научна област)               | члан<br>Медицински факултет Универзитета у<br>Београду<br>(Установа у којој је запослен)     |  |
| 5.     | Доц. др Дарко Здравковић<br>Медицина- УНО Хирургија<br>(Научна област)              | члан<br>Медицински факултет Универзитета у<br>Београду<br>(Установа у којој је запослен)     |  |

Датум и место:

14.01.2021. Ниш.....

## Naučni doprinos doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Miodraga Đorđevića, pod naslovom „Uticaj molekularnih karakteristika invazivnog dukalnog karcinoma dojke na pojavu lokoregionalnih metastaza“, predstavlja originalno i samostalno naučno delo.

Ispitana je korelacija kliničko-patoloških karakteristika i molekularnih markera invazivnog dukalnog karcinoma dojke i njihov uticaj na pojavu lokoregionalnih metastaza. Identifikovane su kliničko-patološke (veličina tumora i vrednosti proliferativnog Ki-67 indeksa) i molekularne karakteristike invazivnog dukalnog karcinoma dojke (visoka ekspresija nuklearnih markera OCT3/4 i EZH2) koje imaju uticaj na lokoregionalno širenje tumora.

Naučni doprinos ove doktorske disertacije ogleda se u tome što ispitivanje ekspresije molekularnih markera karcinoma predstavlja najsavremeniji istraživački pristup u oblasti karcinogeneze. Poseban doprinos ove disertacije je u tome što su identifikovani novi, nestandardni markeri invazivnosti i metastaziranja invazivnog dukalnog karcinoma dojke. Njihova primena u kliničkoj praksi može doprineti boljem sagledavanju toka i ishoda invazivnog dukalnog karcinoma dojke i izboru optimalnog terapijskog pristupa.

The doctoral dissertation by Miodrag Đorđević MD, titled „impact of molecular characteristics of invasive ductal carcinoma of the breast on the occurrence of locoregional metastases“ represents an original and independent scientific work.

The author examined the correlation of clinical-pathological characteristics and molecular markers of invasive ductal carcinoma of the breast and their impact on the occurrence of locoregional metastases. Clinical-pathological (tumor size and values of Ki-67 proliferation index) and molecular characteristics of invasive ductal carcinoma of the breast (high expression of nuclear markers OCT3/4 and EZH2) were identified, which have an impact on locoregional tumor spread.

The scientific contribution of this doctoral dissertation is reflected in the fact that the investigation of cancer molecular marker expression is the most advanced investigative approach in the area of carcinogenesis. A special contribution of the dissertation lies in the fact that novel, non-standard markers of invasive behavior and metastasizing have been identified for invasive ductal breast cancer. Their use in clinical practice could contribute to a better insight into the course and outcomes of invasive ductal breast cancer and selection of an optimal therapeutic approach.