

UNIVERZITET U NIŠU

MEDICINSKI FAKULTET

Nastavno-naučnom veću

Odboru za doktorske studije

PREDMET: Izveštaj komisije o oceni izradene doktorske disertacije kandidata Asist. dr Nikole Živkovića

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu, prihvaćen je izveštaj mentora Prof. dr Dragana Mihailovića o izradjenoj doktorskoj disertaciji dr Nikole Živkovića iz Niša, pod odobrenim naslovom „**Markeri proliferacije i intermedijarnih filamenata u diferencijalnoj dijagnozi benignih i malignih tumora pljuvačnih žlezda**” i imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

- **Prof. dr Maja Jovičić Milentijević, predsednik, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu**
- **Prof. dr Dragan Mihailović, mentor i član, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu**
- **Prof. dr Žaklina Mijović, član, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu**
- **Prof. dr Zoran Pešić, član, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu**
- **Prof. dr Svetislav Tatić, član, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu**

U skladu sa ovom odlukom, komisija donosi sledeći

IZVEŠTAJ

Opšti podaci

Kandidat Asist. dr Nikola Živković, lekar specijalista patološke anatomije zapošljen na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Nišu za UNO patologija i u Centru za patologiju, KC Niš, obavio je istraživanje u Centru za patologiju KC u Nišu.

Odnos urađene disertacije prema prijavi i odobrenju teme

Naslov i sadržaj urađene doktorske disertacije se u potpunosti podudaraju sa odobrenom temom. Odobreni cijevi i metodologija rada ostali su nepromenjeni.

Tehnički opis disertacije

Disertacija je napisana na 114 strane i sastoji se od: Naslovne strane, Sažetka, Uvoda, Cilja studije, Materijala i metoda rada, Rezultata ispitivanja, Diskusije, Zaključka i Literature. Teza sadrži 36 slika, 27 tabela, 21 grafikon i 177 citata, mahom najnovije literature. Tekst je pisan u Microsoft Word 2010, font Times New Roman veličine 12 pt.

Karakteristike doktorske disertacije

Doktorska disertacija Asist. dr Nikole Živkovića pod naslovom „Markeri proliferacije i intermedijarnih filamenata u diferencijalnoj dijagnozi benignih i malignih tumora pljuvačnih žlezda” je originalan i samostalni naučni rad iz oblasti patologije, sa dobro postavljenim ciljevima, koji su u skladu sa zadatom temom. Disertacija obuhvata opširan prikaz najnovijih

svetskih saznanja iz oblasti dijagnostike benignih i malignih tumora pljuvačnih žlezda. U realizaciji istraživanja primenjivana je savremena i adekvatna metodologija. Rezultati su temeljno statistički obrađeni i dobro dokumentovani slikama, tabelama i grafikonima, a zaključci do kojih se došlo će doprineti boljem dijagnostičkom pristupu u diferencijaciji tumora pljuvačnih žlezda. Metodologija je adekvatna i detaljno objašnjena tako da omogućava laku proverljivost i reproducibilnost istraživanja. U studiju je uključeno ukupno 60 tumora pljuvačnih žlezda, 30 benignih i 30 malignih. Isecci svih tumora su najpre obrađivani standardnom, hematoksilin-eozin metodom, a potom i imunohistonemijski obrađivani i morfometrijski analizirani. Svim tumorima je meren Ki67 proliferativni indeks. Metodologija istraživanja je detaljno opisana i zasnovana na savremenim naučnim principima i dosledno je sprovedena. Svi dobijeni podaci su sređeni i prikazani prema deskriptivnoj statističkoj metodologiji.

U **uvodnom delu** disertacije se iznose podaci o patogenezi i podeli tumora pljuvačnih žlezda, kao i o dijagnostičkim postupcima koji su neophodni za diferencijaciju i omogućili adekvatno postavljanje dijagnoze. Posebno se ističe značaj imunohistoheмиjske analize, a samim tim i ekspresija određenih antitela u posebnim tipovima tumora.

Cijevi istraživanja su jasno definisani:

Glavni cilj studije je ispitati i utvrditi morfološke, imunohistoheмиjske i morfometrijske karakteristike benignih i malignih tumora pljuvačnih žlezda.

Specifični ciljevi studije:

1. Ispitivanje ekspresije određenih markera u benignim i malignim tumorima pljuvačnih žlezda.
2. Određivanje Ki67 indeksa u tumorima pljuvačnih žlezda.
3. Ispitivanje povezanosti visine Ki67 indeksa i biološkog ponašanja tumora.
4. Utvrđivanje morfometrijskih karakteristika jedara benignih i malignih tumora pljuvačnih žlezda.

U poglavlju **materijal i metode** opisan broj analiziranih tumora, podela i njihove karakteristike. Jasno su definisani kriterijumi za analizu tkivnih isečaka. Dat je detaljan opis dijagnostičkih procedura, u smislu primenjenih antitela, računanje Ki67 proliferativnog indeksa,

kao i postupci u morfometrijskoj analizi. Dat je i pregled statističkih metoda i principa koji su korišćeni u analizi podataka.

Rezultati su prikazani slikama, tabelama i grafikonima. Ki67 proliferativni indeks je statistički značajno veći kod malignih tumora ($p < 0,001$). Najveću vrednost je pokazao adenoidnocistični karcinom, a najmnju adenom bazalnih ćelija. Imunohistohemijom analizom, plemorfni adenomi su pozitivni na S-100, GFAP, CK14, α SMA WT1 i EMA. Vartin tumor je pozitivan na CK14, CEA i p63. Adenom bazalnih ćelija pokazuje pozitivnost na S-100, CEA i vimentin, dok su mioepitelni tumori na vimentin, GFAP, S100, CK14, α -SMA. Adenoidnocistični karcinom pokazuje pozitivnost tumorskih ćelija na CEA, S-100. Mukoepidermoidni na CK14, a karcinom pljuvačnih kanala na EMA, CEA, p53 i HER-2, dok polimorfni karcinom niskog gradusa na CK14, p63, EMA, S100 i vimentin. Morfometrijska analiza pokazuje statistički značajno veće vrednosti za parametre koji se odnose na veličinu jedara (površina i dijametar) kod malignih tumora ($p < 0,05$). Takođe su statistički značajno veće vrednosti za integrisanu optičku gustinu u grupi malignih tumora ($p < 0,001$). Parametri za oblik jedra (cirkularnost i zaobljenost) su veći kod malignih tumora, ali ta razlika nije statistički značajna. Najveće vrednosti za sve parametre, kako za veličinu i oblik, tako i za integrisanu optičku gustinu, pokazao je karcinom pljuvačnih kanala. Primenom adekvatnih statističkih metoda posebno se izdvaja parametar integrisana optička gustina u diferencijaciji benignih i malignih tumora pljuvačnih žlezda.

Diskusija rezultata je u skladu sa metodologijom drugih studija koje ispituju karakteristike tumora pljuvačnih žlezda. Doktorand je diskutovao rezultate svog istraživanja poredeći ih sa rezultatima savremenih studija.

Navedeni **zaključci** proističu iz rezultata rada i otvaraju nove perspektive u smislu što preciznije dijagnostike tumora pljuvačnih žlezda.

Poslednje poglavje **literatura** sadrži 177 referenci, uglavnom novijeg datuma na engleskom govornom području.

Ocena naučnog doprinosa disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „**Markeri proliferacije i intermedijarnih filamenata u diferencijalnoj dijagnozi benignih i malignih tumora pljuvačnih žlezda**” predstavlja originalni i samostalni naučni rad iz oblasti patologije sa aktuelnom i značajnom naučnom hipotezom iz koje slede adekvatni cijevi. Za proveru naučne hipoteze postavljenih ciljeva istraživanja korišćena je odgovarajuća metodologija koja je detaljno opisana. Disertacija je napisana jasnim i preciznim stručnim jezikom, i omogućava sveobuhvatni pristup temi istraživanja. U diskusiji se jasno razmatraju rezultati savremenih svetskih studija iz oblasti dijagnostike i praćenja tumora pljuvačnih žlezda, sa posebnim osvrtom na značaj primene imunohistohemijske i morfometrijske analize u diferencijaciji ovih tumora. Zaključci do kojih se došlo u ovom istraživanju su dragoceni i doprineće boljoj i preciznijoj dijagnostici.

Zaključak komisije

Kandidat Asist. dr Nikola Živković, autor doktorske disertacije pod nazivom „**Markeri proliferacije i intermedijarnih filamenata u diferencijalnoj dijagnozi benignih i malignih tumora pljuvačnih žlezda**” iskazao je sposobnost za korišćenje metodologije naučno-istraživačkog rada i korišćenje najsavremenije literature. Svojim originalnim radom dao je doprinos u rešavanju diferencijalno-dijagnostičkih dilema, koji se svakodnevno sreću u radu patologa pri diferencijaciji benignih i malignih tumora pljuvačnih žlezda. Adekvatna i precizna dijagnoza jeste osnovno načelo i imperativ u radu lekara.

Na osnovu navedenog, komisija za ocenu doktorske disertacije prihvata i pozitivno ocenjuje doktorsku disertaciju, te daje predlog Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Nišu da prihvati urađenu disertaciju i donese odluku o njenoj odbrani.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata Asist. dr Nikole Živkovića
u sastavu:

Prof. dr Maja Jovičić Milentijević, predsednik, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Prof. dr Dragan Mihailović, mentor i član, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Prof. dr Žaklina Mijović, član, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Prof. dr Zoran Pešić, član, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Prof. dr Svetislav Tatić, član, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Glavni naučni doprinos doktorske disertacije

Originalan i jedinstven naučni rad, dobro koncipiran, sa jasno definisanim ciljevima i rezultatima od ogromnog je značaja kako za naučnu javnost, tako i za kliničku praksu, prvenstveno kada je reč o diferencijalnoj dijagnozi benignih i malignih tumora pljuvačnih žlezda. Kako od adekvatne i prave dijagnoze zavisi dalji postupak lečenja, ovim bi se smnjila mogućnost greške, a samim tim i brzina u kliničkom sagledavanju pacijenata. Rezultati ove studije će u velikoj meri pomoći patolozima da sveobuhvatno obrade tumore, kao i da se postave standardi bitni u evaluaciji dijagnoze tumora ove lokalizacije.

Main Scientific Contribution of the Doctoral Dissertation

This original and unique, well designed scientific work with clearly defined aims and results is of tremendous importance both for the academic community and for clinical practice, especially when it comes to the differential diagnosis of benign and malignant tumors of salivary glands. Since further treatment depends on an appropriate and proper diagnosis, this work would help to reduce possible errors, and therefore increase the speed of clinical examination of patients. The results of this study will greatly assist pathologists to examine tumors systematically, as well as to set standards essential in the evaluation of the diagnosis of tumors of this localization.

Broj publikovanih radova: 33 (7 radova prezentovano na kongresima, 6 radova objavljeno u časopisima nacionalnog značaja, 20 radova objavljeno ili prihvaćeno za štampu (4) u vodećim časopisima sa SCI liste)

Autorski rad dr Nikole Živkovića sa SCI liste iz teme doktorske disertacije

Nikola Živković, et al. "Morphological, Immunohistochemical, and Morphometric Analysis of Myoepithelial Tumors of Salivary Glands". Prihvaćen za štampu u časopisu Analytical and Quantitative Cytopathology and Histopathology.