

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ НОВИ САД**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 17.09.2018. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета Нови Сад, Универзитет 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. Проф. др Милана Пањковић, ванредни професор Медицинског факултета у Новом Саду, ужа научна област Патологија, избор у звање 2014. године, запослена у Центру за патологију и хистологију Клиничког центра Војводине, Нови Сад</p> <p>2. Проф. др Славица Кнежевић Ушај, редовни професор Медицинског факултета у Новом Саду, ужа научна област Патологија, избор у звање 2016. године, запослена у Служби за патолошко-анатомску и лабораторијску дијагностику Института за онкологију Војводине, Сремска Каменица</p> <p>3. Проф. др Филип Вукмировић, ванредни професор Медицинског факултета у Подгорици, ужа научна област Патологија, избор у звање 2013. године, запослен у Центру за патологију Клиничког центра Црне Горе, Подгорица</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Мирјана (Радомир) Миладиновић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 9.12.1982. године, Пријепоље, Република Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Медицински факултет Крагујевац, Универзитет у Крагујевцу, Смер опште медицине, Доктор медицине 2009. Године</p>

<p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2013. године, Докторске академске студије клиничке медицине</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>
<p>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: „Протеинска експресија и генска амплификација рецептора хуманог епидермалног фактора раста 2 (HER2) код аденокарцинома плућа“</p>
<p>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикана и сл.</p> <p>Докторска дисертација је прегледно написана на укупно 125 страница. Садржи све неопходне делове научног рада који су организовани у 10 поглавља (увод, циљеви, хипотезе рада, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци, прилози, литература и листа скраћеница). У дисертацији је приказано 33 слика, 4 графикана и 60 табела. У литератури је цитирано 310 библиографских јединица је у складу са важећим правилима за цитирање.</p>
<p>V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</p> <p>1. Наслов рада: „Протеинска експресија и генска амплификација рецептора хуманог епидермалног фактора раста 2 (HER2) код аденокарцинома плућа“ - <i>је јасно и прецизно формулисан, разумљив и у складу са тематиком и садржајем рада.</i></p> <p>2. Увод докторске дисертације пружа основне податке о: епидемиологији, превенцији, факторима ризика, ТНМ класификацији и стадијуму болести. Детаљно су објашњени критеријуми на основу којих се поставља морфолошка дијагноза и врши хистопатолошка класификација аденокарцинома плућа. У посебном поглављу је приказана карциногенеза са посебним освртом на: епидермални фактор раста 2 (HER2), протеинску експресију HER2 рецептора, амплификацију HER2 гена и њихов значај код аденокарцинома плућа, методе одређивања HER2 статуса и могућност примене анти HER2 терапије код аденокарцинома плућа.</p> <p><i>Наслов рада је прецизно и јасно формулисан, а у уводном делу је адекватно наговештена и оправдана тема испитивања. Увод је написан јасно, систематично и пружа целокупан приказ проблематике којом ће се бавити истраживање.</i></p> <p>3. Циљеви истраживања су:</p> <p>1. Утврдити учесталост повећане протеинске експресије HER2 рецептора у аденокарциному плућа.</p> <p>2. Упоредити резултате повећане протеинске експресије HER2 рецептора</p>

добијене коришћењем HER2 антитела „Hercep Test Dako“ и резултате добијене коришћењем HER2 антитела „Ventana anti-HER2/neu (4B5)“.

3. Упоредити присуство амплификације HER2 гена помоћу ин ситу хибридизације (ISH) (Dual IHC HER2 kit; Ventana Medical Systems) ретестирањем узорака код којих је повећана протеинска експресија HER2 рецептора оцењена са 2+ и 3+ добијена „Hercep Test Dako“ у односу на присуство амплификације HER2 гена на узорцима који су помоћу „Ventana anti-HER2/neu (4B5)“ оцењени са 2+ и 3+.
4. Упоредити учесталост повећане протеинске експресије HER2 рецептора и присуства HER2 генске амплификације код различитих хистолошких подтипова аденокарцинома плућа (лепидични, ацинарни, папиларни, микропапиларни, солидни и другим варијантама аденокарцинома) на основу нове класификације СЗО.
5. Утврдити да ли је повећана протеинска експресија HER2 рецептора у аденокарциному плућа и/или присуство генске амплификације повезано са демографским (старост и пол пацијента) параметрима, пушачким статусом, појавом метастаза у регионалним лимфним чворовима, удаљеним органима, инфилтрацијом плеуре и околних структура, односно стадијумом болести.

Циљеви рада су јасно изложени, прецизно формулисани и омогућују доношење конкретних закључака. Радне хипотезе су логичне, јасно дефинисане и имају научно оправдање.

4. Материјал и методе одговарају принципима методологије научноистраживачког рада у медицини. Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора Медицинског факултета у Новом Саду као и Стручног савета и Етичког одбора Института за плућне блести Војводине. У овом поглављу су јасно и прецизно описани материјал и методе коришћени у раду. Прецизно је дефинисан начин избора и величина узорка, критеријуми за укључивање, као и за искључивање из студије. Коришћене методе су референтне, адекватне, прихваћене и често коришћене у публикованим научним радовима.

Коришћени материјал и методе за испитивање су савремени и у складу са постављеним циљевима и задацима и омогућавају добијање конкретних и квалитетних научних резултата. Примењене методе статистичке обраде података у потпуности су адекватне и примерене истраживачком задатку.

5. Резултати истраживања су подељени у више целина због разумљивости и јасно приказују претходно текстуално објашњене елементе из увода истраживања. Резултати произилазе из примењене методологије уз коришћење савремених статистичких метода. Резултати истраживања су уверљиво, прегледно и стручно

приказани, табеларно и графички, прапраћени микрофотографијама хистолошких препарата високог квалитета.

Резултати истраживања су оригинални и реално приказани, јасни за интерпретацију и свеобухватни. Примењене методе статистичке обраде података су сврсисходне, прецизне и адекватне.

6. **Дискусија** је јасно написана, приказана прегледно, исцрпно и детаљно. Аргументовано и критички су анализирани резултати истраживања и компарирани са релевантним наводима из литературе. Коментари и тумачења резултата су логични. Кандидат систематично дискутује сваку целину из поглавља, уз јасна тумачења сопствених резултата и извођења медицински заснованих закључака. Литературни подаци су адекватно одабрани, актуелни и релевантни за извођење валидних закључака из проучаване проблематике. Тумачења резултата су заснована на савременим публикованим подацима других аутора који су изучавали сличну проблематику.

Дискусија добијених резултата је исцрпна, научно утемељена, те указује на завидно познавање проучаване проблематике уз критички осврт у односу на актуелну литературу.

7. **Закључци** су концизно представљени, јасни и прецизни. У потпуности су у складу са циљевима испитивања и правилно су изведени из добијених резултата.

Закључци су логично изведени из резултата истраживања, прегледно изнети и произилазе из добро постављених циљева и хипотеза, као и примењене адекватне методологије.

8. **Литература** је обимна, савремена и правилно одабрана према захтевима теме која се разматра. Литературни подаци су приказани по Ванкуверским правилима на прописан начин и обухватају све сегменте истраживања.

Комисија сматра да су литературни наводи актуелни, адекватно одабрани за компарацију са резултатима актуелног истраживања.

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

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. Vučković Lj, Crnogorac N, Panjkovic M, **Miladinovic M**, Vuksanović Božarić A, Filipović A et al. Comparison of cytological categories atypical (C3) and suspected (C4) with histopathological diagnoses of breast lesions. JBUON. 2018;23(2):366-371. **M23**
2. **Miladinović M**, Kapić Ivković T, Lovrenski A, Jeličić I, Samardžija G, Panjković M. Adenosarcoma of the cervix: a case report. Virchows Arch. 2015;467(Suppl 1):S133-4. **M34**
3. Lovrenski A, Samardžija G, Jeličić I, **Miladinović M**, Lakić T, Panjković M. Pathohistological diagnosis of pulmonary aspergillosis: a five year experience. Virchows Arch. 2015;467(Suppl 1):S249-50. **M34**
4. Samardžija G, Čemerlić Adić N, Panić G, Tadić S, **Miladinović M**, Lovrenski A, et al. Amyloidosis of epicardial and intramural coronary arteries as an unusual cause of myocardial infarction: a case report. Virchows Arch. 2015;467(Suppl 1):S109. **M34**
5. Jeličić I, Ivković Kapić T, Lakić T, **Miladinović M**, Lovrenski A, Vučković Hardi L. Evaluation of changes in the Hormone receptor, Her2 status and Ki-67 proliferation following administration of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Virchows Arch. 2015;467(Suppl 1):S59. **M34**
6. Vučković Lj, Raonić J, Vukmirović F, Golubović M, **Miladinović M**. Pathohistological and immunohistochemical analysis of breast cancer in Montenegro. 2nd Macedonian congress of pathology with international participation; 2016 Sep 1-4; Ohrid, Republic of Macedonia; 2016. **M64**
7. **Miladinović M**, Vučković Lj, Krtolica L, Raičević D, Vukmirović F, Raonić J. Primary hepatoid adenocarcinoma of biliary tract: case report. Materia medica. 2016;32(2):1548-9. **M64**
8. **Miladinović M**, Golubović M, Nenezić T, Tapušковић Bojović T, Samardžija G. Malignant fibrous histiocytoma (Undifferentiated pleomorphic sarcoma) of the breast: case report. Materia medica. 2016;32(2):1562-3. **M64**
9. Samardžija G, Kovačević P, Debeljački D, Bjelobrč M, Tegeltija D, Nikin Z, **Miladinović M**. Castleman disease, hyaline vascular type: case report. Materia medica. 2016;32(2):1570-1. **M64**
10. Golubović M, Vukmirović F, Vučković Lj, **Miladinović M**, Tapušковић Bojović T. Diagnostic aspects and modalities of in situ hybridization techniques of breast cancer-8 years of experience. Materia medica. 2016;32(2):1527-8. **M64**

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу добијених резултата истраживања формулисани су јасни закључци наведени у 6 тачака, редоследом који одговара постављеним циљевима:

1. Повећана протеинска експресија HER2 рецептора у аденокарциному плућа износи 7,4% за „Hercept Test Dako“ и 2,7% за „Ventana anti-HER2/neu (4B5)“ антитело. Код позитивне експресије слажу се у 2%, док се код негативне експресије слажу у 91,9% случајева, што је укупно 93,9%.

2. Учесталост амплификације HER2 гена код аденокарцинома плућа је 17,6%, од тога је код 2,7% случајева присутна „*high grade*“ амплификација.
3. Постоји статистички значајна повезаност између повећане протеинске експресије HER2 рецептора добијене употребом „HercepTest Dako“ и „Ventana anti-HER2/neu (4B5)“ антитела и амплификације HER2 гена. Амплификација HER2 гена присутна је код 90,9% пацијената са повећаном протеинском експресијом HER2 рецептора која се добије употребом „HercepTest Dako“ и код 75% употребом „Ventana anti-HER2/neu (4B5)“ антитела.
4. Повећана протеинска експресија HER2 рецептора добијена помоћу „HercepTest Dako“ и „Ventana anti-HER2/neu (4B5)“ антитела је најчешћа код солидног преобладајућег типа аденокарцинома у патолошком T2a дескриптору и IB стадијуму и ацинарног преобладајућег типа аденокарцинома у патолошком T1b дескриптору и IA стадијуму.
5. Амплификација HER2 гена је најчешћа код солидног, а затим код ацинарног и папиларног преобладајућег типа аденокарцинома.
6. Повећана протеинска експресија HER2 рецептора добијена помоћу „HercepTest Dako“ и „Ventana anti-HER2/neu (4B5)“ антитела и амплификација HER2 гена се најчешће јављају код мушкараца, пушача, у старосној доби од 61-70 година, тумора величине 31-50 mm, N0 и M0 статусу болести, без присуства туморске инфилтрације плеуре и околних структура.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Резултати истраживања су приказани прегледно и систематично уз коришћење графикана и табела. Приказани графикони и табеле су добро креирани, прегледни и информативни. Добијени резултати су јасно тумачени на основу најновијих доступних научних сазнања, на прикладан начин анализирани и логички повезани са литературним наводима. Закључци произилазе из резултата, адекватни су и научно оправдани, а указују да кандидат добро показује тематику дисертације. Подаци добијени у току истраживања обрађени су и анализирани помоћу адекватних статистичких тестова.

Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања.

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:

<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме</p> <p>На основу претходно изложеног, докторска дисертација је, по мишљењу Комисије, написана у складу са образложењем кандидаткиње наведеним у пријави теме.</p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе</p> <p>Докторска дисертација садржи све битне елементе оригиналног научно-истраживачког рада на основу којих би се рад могао поновити. Рад је написан концизно и разумљиво, и резултат је самосталног истраживања кандидаткиње.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци</p> <p>Дисертација даје оригиналан научни допринос у области патологије, молекуларне биологије и плућне онкологије. Актуелност теме потврђују радови публиковани у свету последњих година са циљем да се утврди повезаност повећане експресије HER2 рецептора и амплификације HER2 гена код аденокарцинома плућа, њихов клинички значај и ефекти анти-HER2 терапије код карцинома плућа. Коришћењем две врсте HER2 антитела (најчешће коришћена антитела у досадашњим студијама) у имунохистохемијском одређивању експресије HER2 рецептора на истим узорцима туморског ткива, у овој студији, објашњена је дискрепанца међу објављеним резултатима повећане експресије HER2 рецептора у неситноћелијским карциномима плућа у различитим студијама, које су користиле различита антитела. Употребом технике ISH и детекцијом HER2 генске амплификације идентификовано је HER2 антитело чијом је употребом добијена повећана експресија HER2 рецептора чешће повезана са генском амплификацијом у односу на друго коришћено HER2 антитело.</p> <p>Резултати ове студије могли би се искористити у давању препоруке за врсту HER2 антитела које треба користити у одређивању HER2 статуса код аденокарцинома плућа. Одређивање статуса HER2 рецептора код карцинома дојке и карцинома желуца је добро дефинисано, али је много мање дефинисано код неситноћелијских карцинома плућа. Будућа истраживања би требало фокусирати на стандардизацију одређивања HER2 статуса код аденокарцинома плућа и упутити на значајност улоге овог маркера приликом избора терапијског модалитета.</p> <p><i>Кандидат је показао знање и зрелост представљања проблема, његовог самосталног истраживања, критичког разматрања добијених резултата и правилног доношења закључака на основу истих.</i></p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p>Детаљним увидом Комисија није уочила недостатке који би евентуално утицали на резултате истраживања и умањили вредност докторске дисертације.</p>

X ПРЕДЛОГ:
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
На основу позитивних вредновања појединих делова, као и укупне позитивне оцене докторске дисертације, Комисија за оцену докторске дисертације, са задовољством, предлаже Наставно- научном већу Медицинског факултета у Новом Саду и Сенату Универзитета у Новом Саду, да се докторска дисертација кандидата др Мирјане Миладиновић, под називом „ Протеинска експресија и генска амплификација рецептора хуманог епидермалног фактора раста 2 (HER2) код аденокарцинома плућа“ прихвати, а кандидаткињи одобри јавна одбрана.

датум: 28.09.2018.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. др Милана Пањковић, председник

Проф. др Славица Кнежевић Ушај, члан

Проф. др Филип Вукмировић, члан
