

НАЗИВ ФАКУЛТЕТА 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	
1.	Датум и орган који је именовао комисију: 17.06.2020. године; Наставно - научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду.
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: <ul style="list-style-type: none"> • Проф. др Радовановић Зоран, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Катедра за онкологију, изабран у звање ванредног професора 7.10.2016. године • Доц. др Шолајић Ненад, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Катедра за патолошку анатомију, изабран у звање доцента 13.04.2020. • Проф. Емеритус Гудурић Бранимир, редовни професор у пензији Катедре за хирургију Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ	
1.	Име, име једног родитеља, презиме: Милана Душко Кресоја Игњатовић
2.	Датум рођења, општина, држава: 16.06.1986. Нови Сад, Република Србија
3.	Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив: Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, доктор медицине, дипломирала 2012. године
4.	Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2014/2015, Клиничка истраживања
5.	Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:
6.	Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Клинички значај идентификације туморских матичних ћелија у ткиву аденокарцинома колона	
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:	
Навести кратак садржај са знаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.	
Докторска дисертација је прегледно написана на 206 страна. У њој су садржани сви саставни делови научног рада, уобличени у седам поглавља – Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методологија, Резултати, Дискусија, Закључци, Литература. У раду постоји 17 слика, 55 табела и 83 графикона. У поглављу Литература наведено	

је 214 библиографских јединица.

У уводном делу дисертације кандидат је указао на комплексност проблематике којом ће се бавити у свом истраживању. Прегледно су описани историјат, анатомија, епидемиологија, променљиви и непроменљиви фактори ризика за настанак карцинома дебелог црева, симптоматологија и дијагностика. 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*, АЈСС). Представљени су и објашњени сви актуелни модалитети лечења карцинома дебелог црева. Детаљно је представљен појам туморских матичних ћелија, начин њихове идентификације као и значај туморских матичних ћелија у лечењу карцинома дебелог црева.

Туморске матичне ћелије (ТМЋ) имају велики значај у карциногенези, инвазивности, ширењу а вероватно и резистенцији на хемиотерапију примарног тумора, међутим, у литератури недостају јасна сазнања у вези са клиничким значајем ТМЋ. Узимајући у обзир да апроксимативно 20% болесника са одсуством метастаза у регионалним лимфним чворовима умире од враћања болести унутар пет година од операције примарног тумора, неопходна су даља истраживања на пољу туморских матичних ћелија у циљу откривања нове, ефикасније терапије.

Адјувантна хемиотерапија представља стандард лечења код болесника у трећем стадијуму болести код којих је показала значајан ефекат на спречавање враћања болести и укупно преживљавање болесника. У првом и другом стадијуму болести карцинома колона адјувантна хемиотерапија није показала клинички значајан ефекат. У до сада испитиване прогностичке факторе спадају распрострањеност тумора, присуство метастаза у лимфним чворовима, присуство перинеуралне и лимфоваскуларне инвазије, присуство некрозе и муцина у тумору као и хитност оперативног захвата. Имајући у виду висок проценат леталног исхода унутар првих пет година од операције код болесника у првом и другом стадијуму болести, постоји потреба да се додатно дефинише високоризична група нодус негативних болесника за које се претпоставља да би могли имати користи од адјувантне хемиотерапије.

У доступној литератури постоји веома мали број студија које су испитивале клинички значај ТМЋ у односу на дужину преживљавања болести и свеукупно преживљавање оболелих од ТМЋ, а чији закључци указују на потребу даљег истраживања. Према нашим сазнањима, у доступној литератури не постоје подаци о испитивању клиничког значаја ТМЋ у односу на стадијум болести оболелих од КРК.

Утврђивањем клиничког значаја присутства ТМЋ у односу на повратак болести као и временски период до појаве повратка болести би се утврдио клинички значај ТМЋ као прогностичког параметра код оболелих од карцинома колона, и на тај начин дефинисала високоризична група болесника у првом и другом стадијуму болести који би имали користи од адјувантне хемиотерапије. Такође би се отворила могућност за развој циљане терапије усмерене на ове високопотентне ћелије које су одговорне за раст и ширење тумора.

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

1. Процентуална заступљеност туморских матичних ћелија код болесника у првом и другом стадијуму карцинома колона у односу на појаву релапса болести.
2. Процентуална заступљеност туморских матичних ћелија код болесника у трећем стадијуму карцинома колона у односу на појаву релапса болести.
3. Временски период до појаве релапса у односу на процентуалну заступљеност туморских матичних ћелија у првом и другом стадијуму карцинома колона.

4. Временски период до појаве релапса у односу на процентуалну заступљеност туморских матичних ћелија у трећем стадијуму карцинома колона.

Истраживање је спроведено као проспективно- ретроспективна рандомизована аналитичка студија на Клиници за оперативну онкологију и Служби за патолошко – анатомску и лабораторијску дијагностику Института за онкологију Војводине у Сремској Каменици у периоду од 2016-2019. године. У студију су укључени болесници оперисани на Институту за онкологију Војводине у периоду од 2007-2012. године са патохистолошки потврђеном дијагнозом примарног, неметастатског (стадијуми I, II и III) КРК.

У студију су укључени болесници оба пола, старији од 18 година са хистолошки доказаним аденокарцином колона код којих је изведена радикална операција.

У студију нису укључени болесници са синхроним туморима, метастатском болешћу, ранијим малигнитетима и они код којих није изведена радикална операција из било ког разлога.

Болесници су одабирани методом случајног избора, из базе информационог система Института за онкологију Војводине (BIRPIS), у односу на појаву рецидива болести и присуство метастаза у регионалним лимфним чворовима у односу 1:1. Рандомизација је била изведена стратификованом шемом како би се спречила неједнакост у надзору података.

Величина узорка је одређена при типу I грешке са вероватноћом од $\alpha=0,05$, при снази студије од 80% како би се детектовала разлика у дистрибуцији налаза од 25%. У ову сврху потребно је укупно 110 болесника, односно 55 болесника по групи. Прву групу представљају подус негативни болесници, односно болесници који према AJCC класификацији спадају у I и II стадијум болести, док другу групу болесника чине подус позитивни болесници који према поменутој класификацији спадају у III.

Узорци туморског ткива добијени хируршком ресекцијом су били фиксирани у 10% неутралном пуферисаном формалину и укалупљени у парафин, а затим сечени на пресеке дебљине 4 микрона. Парафински пресеци су бојени стандарном хематоксилин-еозин методом и анализирани од стране патолога светлосним микроскопом. Репрезентативни узорци туморског ткива, добијени на описани начин, су накнадно третирани у имуностеинеру, марке Вентана, применом моноклонских антитела на CD44 (anti-human CD44, разблажење 1:1000, rabbit anti-human, Sigma, St. Louis, USA), CD166 (anti-human CD166, разблажење 1:40, rabbit anti-human, Abcam, Cambridge, U.K.) и α -Lgr5 (anti-human CD44, разблажење 1:500, rabbit anti-human, Sigma, St. Louis, USA). Време инкубације за свако антитело зависило је од фабричких препорука или установљених тзв. *in-house* инкубационих времена. Интензитет и проценат обојених туморских ћелија су анализирани семиквантитативно на светлосном микроскопу марке Олимпус. Семиквантитативни подаци о интензитету обојености и проценту заступљености КМЋ у сваком препарату су унети у посебну табелу.

За сваког болесника су у табелу унети следећи подаци: Пол, старости, локализација тумора, врста операције, дубина инвазије тумора, укупан број одстрањених лимфних чворова, присуство метастатски позитивних лимфних чворова, број прегледаних лимфних чворова код којих је утврђено присуство метастазе аденокарцинома колона, присуство лимфоваскуларне инвазије, перинеуралне инвазије, некрозе и муцина, присуство удаљених метастаза, градус тумора, потреба за ургентним оперативних захватом, администрација адјувантне хемиотерапије и датум започињања исте, појава релапса уз податак о месту релапса, датуму релапса и дијагностичкој методи којом је релапс утврђен, период без болести, датум последњег контакта са болесником и

статус болесника у тренутку последњег контакта.

Прикупљени подаци су унешени у проспективно формирану базу података у софтверском пакету *MS Access 2007*. У раду су се користиле методе дескриптивне и аналитичке статистике. Од метода дескриптивне статистике користиле су се мере централне тенденције и мере варијабилитета и то: аритметичка средина са стандардном девијацијом, медијана, минималне и максималне вредности, релативни бројеви за категоријске варијабле. Од метода аналитичке статистике кориштене су методе за процену значајности разлике и то: Студент-ов (Student) *t* тест за везане узорке, нумеричка једнофакторска анализа варијансе (ANOVA). Од непараметријских тестова за процену разлике међу групама кориштен је хи квадрат, Фишеров (Fisher) и Крускал-Валисов (Kruskal-Wallis) тест. Анализа фактора ризика за настанак релапса и смрти као последица релапса након операције колоректалног карцинома рађена је мултиваријантном Кокс пропорционалном регресионом анализом. За статистичку обраду података кориштен је програмски пакет SPSS верзија 21.0 („Statistical Package for Social Sciences SPSS 21.0 Inc, USA). Статистички значајна разлика постоји уколико је *p* вредност мања од 0,05. Обрада и презентација података (табеле и графикони) су урађени у софтверском пакету Мајкрософт Офис (*MS Word, Excel, Power Point 2010*).

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов: „Клинички значај идентификације туморских матичних ћелија у ткиву аденокарцинома колона“ 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 је изнета класификација КРК као и одређивање стадијума болести. Такође су детаљно описане теорије настанка ТМЋ, начин њихове идентификације и њихов значај у лечењу КРК.

Карциногенеза се карактерише кумулацијом генетских/епигенетских аберација која је мултиетапни процес. Постоје два модела карциногенезе: стохастички модел и модел туморских матичних ћелија (ТМЋ). Према стохастичкој рак настаје у ембрионално-сличним ћелијама, остајући у разним ткивима још из фазе ембриона да би се током живота развио карцином, односно свака ћелија у организму је способна да се развије у канцерску ћелију. Према моделу туморских матичних ћелија, туморске ћелије су хијерархијски организоване и само матичне ћелије могу индуковати настанак карцинома. Туморске матичне ћелије се одликују могућношћу самообнављања, мултипотентношћу, неограниченим пролиферативним потенцијалом и могућношћу избегавања имуног система. На стандардну хемиотерапију ТМЋ су високорезистентне и тиме директно одговорне за повратак болести путем експресије механизма обнове ДНК, детоксикујућих ензима и носача лекова. Молекуларни путеви, као што су Винглес инт (*Wingless/Int –Wnt*) и Нотч (*Notch*) и комплексна укрштања између микрооколине (нише матичних ћелија) и туморских матичних ћелија инволвирани су у настанак колоректалног карцинома. Многи истраживачи су дошли до закључка да неке туморске ћелије морају имати одлике туморских матичних ћелија да би прошле епителијално-мезенхималну баријеру која је одговорна за напредак инвазије канцерских ћелија кроз базалну мембрану у микрооколину укључујући и лимфоваскуларну инвазију - феномен који доводи до интра и екстравазације туморских ћелија.

Идентификација ТМЋ остаје контраверза због недостатка општеприхваћених специфичних молекуларних маркера. Неколико молекула је предложено као

потенцијални маркери ТМЋ: CD133, CD44, CD24, CD166, Lgr-5 и ALDH-1. Пентагони, трансмембранозни гликопротеин CD133 који се налази у ћелијској плазма мембрани је први предложени маркер ТМЋ карцинома колона и спомиње се у студијама О'Брајана и Рићи-Винтијанија (*O' Brien; Ricci-Vintiani*). Сматрало се да је његова експресија повезана са лошијом прогнозом и ниском стопом преживљавања. Међутим, новији подаци указују на његову неспецифичност као маркера ТМЋ карцинома колона. Ћелијски адхезивни молекул - CD44 је предложен као алтернативни маркер. Експресија овог молекула је у корелацији са дужином инвазије, инфилтрацијом лимфних чворова, лошијом прогнозом и преживљавањем. Према подацима из литературе, комбинација експресије оба ова молекула повећава сензитивност и специфичност ове методе за откривање туморских матичних ћелија. Додатни маркери ТМЋ карцинома колона су CD24, CD166, Lgr-5 и ALDH-1. Њихова експресија се такође доводи у везу са стадијумом тумора, диференцијацијом, дужином инвазије, метастазирањем, прогнозом и преживљавањем. Плурипотентни гени Oct-4, Sox-2, Nanog, Lin-28, KLf-4 и C-мус су нови обећавајући сурогат маркери. Експресија ових гена повезана је са лошијом прогнозом, бржим враћањем болести и метастазирањем али и са лошијим одговором на примењену хемио и радио терапију.

Адјувантна хемиотерапија је стандард лечења код болесника у трећем стадијуму болести код којих је показала значајан ефекат на спречавање враћања болести и укупно преживљавање болесника. У првом и другом стадијуму болести карцинома колона адјувантна хемиотерапија није показала клинички значајан ефекат. Имајући у виду висок проценат леталног исхода унутар првих пет година од операције код ових болесника, постоји потреба да се дефинише високоризична група нодус негативних болесника за које се претпоставља да би могли имати користи од адјувантне хемиотерапије. Током година постојали су бројни покушаји да се дефинише високоризична група нодус негативних болесника (Т4 стадијум, илеус, перинеурална, лимфоваскуларна инвазија, лимфонодални ултрастејџинг итд.) међутим и поред поменутих прогностичких фактора један део нодус негативних болесника ће имати релапс болести унутар 5 година од постављања дијагнозе. Посматрањем присуства ТМЋ у односу на повратак болести као и временски период до појаве повратка болести би се утврдио клинички значај ТМЋ као прогностичког параметра код оболелих од карцинома колона, и на тај начин дефинисала високоризична група болесника у првом и другом стадијуму болести који би имали користи од адјувантне хемиотерапије.

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 карциногенеза, молекуларни маркери и начин њихове употребе у циљу идентификације ТМЋ као и значај ТМЋ у терапији КРК.

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 утврђен клинички значај ТМЋ у односу на појаву релапса болести, период преживљавања без болести и свеукупно преживљавање код оболелих од КРК а приликом поделе оболелих према стадијуму болести.

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 112 болесника који испунили раније дефинисане услове. Студија је спроведена на Клиници за оперативну онкологију и Служби за патолошко – анатомску и лабораторијску дијагностику Института за онкологију Војводине у Сремској Каменици. У студији су учествовали хирурзи-онколози и интернисти онколози различитог искуства у лечењу 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 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. 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.

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. Protic M, Veljkovic R, Bilchik AJ, Popovic A, **Kresoja M**, Nissan A, Avital I, Stojadinovic A. Prospective randomized controlled trial comparing standard analgesia with combined intra-operative cystic plate and port-site local anesthesia for post-operative pain management in elective laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc. 2017 Feb;31(2):704-713.
2. Lukic D, Tatic M, Radovanovic Z, Ranisavljevic M, **Kresoja M**, Djuric M. Ectopic pancreatic tissue in the stomach: case report. Sanamed. 2017; 12(1): 33–36.
3. Protić M, **Kresoja M**, Popović A, Veljković R. Analiza postoperativnih komplikacija nakon resekcije pankreasa. Medicina danas. 2017;16(4-6):81:89.

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Освртом на претходна поглавља ове дисертације у којима смо исказали хипотезе и потребе за нашим истраживањем а потом исте поткрепили резултатима нашег истраживања и упоредили са релевантним подацима из доступне литературе можемо изнети следеће закључке:

<ol style="list-style-type: none"> 1. Болесници у првом и другом стадијуму карцинома колоне при релапсу болести имају већу процентуалну заступљеност CD44+ и CD44/CD166+ туморских матичних ћелија. 2. Нисмо доказали утицај експресије ни једног, у нашој студији, коришћеног маркера ТМЋ на релапс болести код болесника у трећем стадијуму болести. 3. Болесници у првом и другом стадијуму карцинома колоне са већом процентуалном заступљеношћу CD44+ и CD44/CD166+ туморских матичних ћелија ће имају краћи временски период до појаве релапса болести, док болесници у првом и другом стадијуму болести са већом процентуалном заступљеношћу Lgr5 имају дужи временски период до појаве релапса болести. 4. Нисмо доказали утицај експресије ни једног маркера који је коришћен у студији за идентификацију ТМЋ код болесника у трећем стадијуму болести на дужину преживљавања без болести. 5. Висока процентуална заступљеност (преко 50% обојених ћелија) CD44+ ћелија а поготово коекспресија CD166/CD44+ ћелија се може користити као поуздан маркер за идентификацију ТМЋ карцинома колоне и као прогностички фактор релапса болести, дужине преживљавања без болести и свеукупног преживљавања за болеснике у првом и другом стадијуму болести.
<p>VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.</p> <p>Најзначајнији резултати спроведеног истраживања су приказани систематично и јасно уз употребу табела и графикона. 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 критике 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.</p> <p>Комисија позитивно оцењује начин на који су резултати приказани и тумачени у дисертацији.</p>
<p>IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</p> <p>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>
<ol style="list-style-type: none"> 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.
<ol style="list-style-type: none"> 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.
<ol style="list-style-type: none"> 3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци <p>1. По чему је дисертација оригиналан допринос науци</p> <p>Ова докторска дисертације даје оригиналан научни допринос у области 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 значајну повезаност ТМЋ са лошијим исходом болести.</p>

Дакле, присуство повећане експресије ТМЋ у примарном тумору представља независни индикатор лошије прогнозе.

Присуство повећане експресије маркера ТМЋ се доводи у везу са ранијим реласом болести, краћим периодом без болести и краћим свеукупним преживљавањем. Канцерске матичне ћелије се одликују могућношћу самообнављања, мултипотентношћу, неограниченим пролиферативним потенцијалом и могућношћу избегавања имуног система. Многи истраживачи су дошли до закључка да неке туморске ћелије морају имати одлике канцерских матичних ћелија да би прошле епителијално-мезенхималну баријеру која је одговорна за напредак инвазије канцерских ћелија кроз базалну мембрану у микрооколину укључујући и лимфоваскуларну инвазију - феномен који доводи до интра и екстравазације туморских ћелија.

Према подацима из литературе КМЋ су одговорне за лош одговор на конвенционалну хемиотерапију будући да примењени агенси нису у стању да елеминишу резерве КМЋ. Узимајући у обзир да апроксимативно 20% болесника са одсуством метастаза у регионалним лимфним чворовима умире од враћања болести унутар пет година од операције примарног тумора неопходна су даља истраживања на пољу канцерских матичних ћелија у циљу откривања нове, ефикасније терапије.

Идентификација КМЋ остаје контраверза због недостатка општеприхваћених специфичних молекуларних маркера. Вишегодишњим истраживањем на пољу КМЋ предложено је неколико потенцијалних маркера за откривање КМЋ: CD133, CD44, CD24, CD166, Lgr-5 и ALDH-1. Међитим, ни један од поменутих маркера се не може сматрати апсолутним за идентификацију ТМЋ КРК будући да је њихова експресија присутна и у здравим ћелијама колоне. Такође експресија неких од поменутих маркера је присутна и у другим врстама тумора. Плурипотентни гени Oct-4, Sox-2, Nanog, Lin-28, Klf-4 и C-тус су нови обећавајући сурогат маркери.

У литератури не постоје истраживања која су поредиле утицај присуства КМЋ на релапс, дужину преживљавања без болести и дужину свеукупног преживљавања приликом поделе болесника на стадијум болести што ову дисертацију чини оригиналном.

Оригинални допринос ове докторске дисертације је потврда да је појачана експресија маркера ТМЋ у примарном тумору повезана са релапсом, краћим периодом преживљавања без болести и краћим свеукупним преживљавањем болесника у првом и другом стадијуму болести чиме је дефинисана група високоризичних нодус негативних болесника који би имали бенефита од примене адјувантне хемиотерапије.

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 Милане Кресоја Игњатовић, са називом „Клинички значај идентификације туморских матичних ћелија у ткиву аденокарцинома колона,, прихвати, а кандидату одобри одбрана.

датум: 14.08.2020.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. др Радовановић Зоран

Доц. др Шолајић Ненад

Проф. Емеритус Гудурић Бранимир

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