



**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-90/24 од 10.02.2021. године формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Корелација експресије естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина *D1* и *Bcl-2* са релапсом колоректалних карцинома *Dukes B* и *C* стадијума“ кандидаткиње Александре М. Бабић у следећем саставу:

1. Проф. др Наташа Здравковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. Доц. др Александар Цветковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
3. Доц. др Радмила Јанковић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Патолошка анатомија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Александре М. Бабић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидаткиње Александре М. Бабић под називом „Корелација експресије естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина *D1* и *Bcl-2* са релапсом колоректалних карцинома *Dukes B* и *C* стадијума“, урађена је под менторством проф. др Сање Миленковић, ванредног професора Стоматолошког факултета у Панчеву за ужу научну област Патолошка анатомија. Наведена докторска

дисертација представља оригинално научно дело које се бави испитивањем нивоа експресије естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина *D1* и *Bcl-2* на ткиву колоректалног карцинома „високоризичног“ *Dukes B* и *Dukes C* стадијума и проценом удружености њихове експресије са појавом релапса ове болести у прве две године након радикалног оперативног лечења уз примену адјувантне хемиотерапије. Последњих десет година интензивирани су научне студије о улози естрогенских рецептора у патогенези колоректалног карцинома који до сада није сматран хормон-зависним тумором. Открића о овој спрези су отворила нове перспективе у погледу прогностичког и терапијског потенцијала естрогенских рецептора у овој болести као и потребу за даљим истраживањима у овој области. Остали маркери од интереса за ову студију (прогестеронски рецептор, циклин *D1* и *Bcl-2*) изабрани су за предмет истраживања због својих интересантних молекуларних спрега са естрогенским рецепторима и потенцијалног садејства у онкогенези колоректалног карцинома. Оваква комбинација маркера је до сада највише испитивана на ткивима „класичних“ хормон-зависних тумора (највише на карциному дојке), али не и на колоректалном карцину. Резултати релевантних студија у овој области су веома хетерогени како у погледу измерених нивоа експресије, тако и у погледу прогностичких потенцијала поменутих маркера.

У овој студији, нивои експресије и прогностички потенцијал естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина *D1* и *Bcl* испитан је на ткивима радикално оперисаних тумора са позитивним патохистолошким ризицима за релапс. Акцент је на периоду у којем је највећа вероватноћа да се релапс догоди (80% релапса се догоди у прве 2 године након радикалног оперативног лечења).

Наша студија је као резултат дала занимљиве податке у погледу нивоа експресије испитиваних маркера, и утврдила јасан прогностички потенцијал естрогенског рецептора β и циклина *D1* у погледу појаве раног релапса колоректалног карцинома који би могао утицати и на терапијске одлуке о адјувантном лечењу. Такође, студија је апострофирала ове маркере и као потенцијалне терапијске мете за лечење ове болести.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Анализом ове докторске дисертације уз помоћ софтвера *iThenticate* утврђено је да у овој докторској дисертацији нема плагијаризама.

Сходно томе, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Александре М. Бабић, под називом називом „Корелација експресије естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина *D1* и *Bcl-2* са релапсом колоректалних карцинома *Dukes B* и *C* стадијума“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

A. Лични подаци

Александра Бабић је рођена у 7. јануара 1976. године у Крагујевцу где је завршила Основну школу „21. октобар“ и „Прву крагујевачку гимназију“. Медицински факултет Универзитета у Београду завршила је 2004. године, чиме је стекла стручно звање доктора медицине. Стручни испит је положила 25. 07. 2005.

Од 2008. године запослена је у Клиничко-болничком центру Земун, најпре у Дневној онколошкој болници Службе за интерну медицину, која је потом прерасла у Службу медицалне онкологије, а недавно у Болницу за онкологију КБЦ Земун.

Специјализацију из интерне медицине са одличним успехом је завршила 2016. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Исте године је именована за руководиоца Одељења дневне онколошке болнице. Школске 2016/17. године године започиње ужу специјализацију из онкологије на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Субспецијалистички испит из онкологије положила је 24. априла 2018. године, а 25. марта 2019. одбранила субспецијалистички рад под називом „Безбедност примене адјувантне хемиотерапије флуоропиримидинима код пацијената са оперисаним раним карциномом дебелог црева и стомом“.

Од 2018. године поверена јој је функција Руководиоца Службе клиничке онкологије у КБЦ Земун. У краћем периоду 2019/2020. године обављала је функцију Вршиоца дужности управника Болнице за онкологију КБЦ Земун.

У међувремену, постдипломске студије одлучила је да настави у родном граду на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, те се 2013. године

определила за докторске академске студије из области онкологије. Усмени докторски испит положила је 16. јула 2014. године са оценом 10.

У јануару 2018. године Комисија за снагу, дизајн и хипотезу студије Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу јој одобрава тему докторске дисертације под називом „Корелација експресије естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина *D1* и *Bcl-2* са релапсом колоректалних карцинома *Dukes B* и *C* стадијума“.

У свом научно-стручном раду посебно је заинтересована за молекуларне механизме онкогенезе, геномско профилисање тумора, прецизну и персонализовану онкологију. Прилику да прошири своје знање у овим областима добила је 2020. године у *Centogene* биотехнолошкој компанији у Ростоку, СР Немачка.

Говори енглески и немачки језик.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Кандидаткиња Александра М. Бабић је ауторка и коауторка више научних радова у домаћим и међународним часописима и први аутор у раду објављеном у часопису индексираним на SCI листи чији су резултати саставни део докторске дисертације (рад под редним бројем 1), чиме је испунила услов за одбрану докторске дисертације:

1. **Babić A**, Miladinović N, Milin-Lazović J, Milenković S. Decreased ERβ expression and high cyclin D1 expression may predict early CRC recurrence in high-risk Duke's B and Duke's C stage. *J BUON*. 2021;26(1) **M23**
2. **Babic A**, Milin-Lazović J, Milenković S, Dobrić J, Hufnagel Z, Miladinović N, Milanović S, Stojanović M, Filipović S, Gavrić A, Borlja N. Clinical features and disease course of cancer patients infected with SARS-CoV-2 during anticancer treatments. *Ser J Exp Clin Res*. 2020; doi: 10.2478/sjecr-2020-0054. **M51**
3. **Babic A**, Vukov V, Milanovic S, Aleksic A, Tomasic Lj. Swollen scapula as the first clinical feature of disseminated malignant disease. *Ser J Exp Clin Res*. 2019;20(2):91-94. **M51**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације је у потпуној сагласности са спроведеним истраживањем. Циљеви истраживања и методологија предвиђена у пријави тезе су у потпуности реализовани у складу са карактеристикама истраживане популације. Докторска дисертација др Александре Бабић садржи следећа поглавља: „Увод“, „Приказ досадашњих сазнања о колоректалном карциному и методама лечења ове болести“, „Циљеви истраживања“, „Хипотезе студије“, „Материјал и методе“, „Резултати“, „Дискусија“ и „Закључци“. Написана је на 83 странице, и садржи 21 график и 25 табела. У поглављу „Литература“ адекватно су цитиране 142 библиографске јединице из међународних и домаћих научних публикација.

Након кратког увода у истраживање, кандидаткиња је на свеобухватан, јасан и концизан начин, цитирајући релевантну литературу, изложила досадашња сазнања о епидемиолошким карактеристикама и патогенези колоректалног карцинома, савремене методе дијагностиковања и приступе у лечењу локализованог стадијума ове болести и до сада прихваћене прогностичке маркере за ову болест. Такође, посебно је истакнут појам раног релапса и његов прогностички значај за оболеле од колоректалног карцинома. У наставку истог поглавља појединачно су обрађени сви маркери који су део теме истраживања, како у смислу њихових основних улога и механизма деловања у ћелијама, тако и до сада познатих специфичних улога у процесу онкогенезе колоректалног карцинома и њихових међусобних спрега у различитим сигналним путевима.

Циљеви и хипотезе истраживања су јасно изложени и дефинисани у складу са одобреним у поступку пријаве тезе. Кандидаткиња је у свом раду била најпре фокусирана на одређивање експресије естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина *D1* и *Bcl-2* у ткиву пацијената са колоректалним карциномом „високо-ризичног“ *Dukes B* и *Dukes C* стадијума. Потом је испитала повезаност експресије свих наведених маркера са стандардним клиничко-патолошким параметрима тумора. Након постизања претходна два „предусловна“ циља било је могуће у истраживачки фокус усмерити на повезаност експресије свих пометутих маркера са појавом релапса колоректалног карцинома „високо-ризичног“ *Dukes B* и *Dukes C* стадијума у прва 24 месеца од радикалне операције, као и испитивање повезаности њихове експресије са

изостанком релапса колоректалног карцинома дефинисаних стадијума 48 месеци или дуже од радикалне операције.

Материјал и методе истраживања су детаљно и свеобухватно описани у истоименом поглављу. Студија је дизајнирана као ретроспективно-проспективна у области изучавања основних патогенетских механизма болести и претходно одобрена од Етичке комисије КБЦ Земун скодно важећим регулативама. Истраживачку популацију чинио је 101 пацијент оперисан од колоректалног карцинома у локализованом стадијуму који је захтевао примену адјувантне хемиотерапије и по завршетку лечења праћен је на редовним контролама онколога. Укључујући и искључујући критеријуми за учешће испитаника у студији су јасно дефинисани и испоштовани. У студији је коришћен оперативни материјал колоректалних аденокарцинома добијен радикалним хируршким лечењем пацијената на *Клиници за хирургију КБЦ Земун* и прописно складиштен на *Служби клиничке патологије* исте установе. Клинички подаци преузети су из базе података формиране током наставка специфичног онколошког лечења и редовног праћења истих пацијената на *Служби медицинске онкологије КБЦ Земун* у периоду од 01. априла 2008. до 01. јанура 2018. године. Патохистолошко испитивање је спроведено на *Служби клиничке патологије КБЦ Земун* према унапред дефинисаним критеријумима. Резултати истраживања су систематично приказани, добро и квалитетно документовани у оквиру 17 табела и 21 графика. Приказ резултата је прегледан и разумљив. Као најинтересантнији резултати издвојили су се они који су говорили у прилог да су пацијенти са јаком експресијом циклина *D1* су имали већу шансу да имају релапс у току прве две године од радикалне операције, а да су пацијенти са умереном експресијом *ERβ* имали мању шансу за појаву релапса у овом периоду. Тиме су се ова два маркера наметнула као потенцијални прогностички маркери за рани релапс колоректалног карцинома.

У поглављу „Дискусија“ анализирани су добијени резултати и разматрани у светлу релевантних литературних података из области истраживања. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података из доступне литературе. При томе су наведени ставови из значајних оригиналних и ревијских научних радова поменутог области.

Литература је адекватна по обиму и садржају. Цитиране су 142 библиографске јединице из научних и стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидаткиње Александре Бабић под називом „Корелација експресије естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина *DI* и *Bcl-2* са релапсом колоректалних карцинома *Dukes B* и *C* стадијума“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертација

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. *ER α* није експримиран на ткиву колоректланог карцинома „високо-ризичног“ *Dukes B* и *Dukes C* стадијума;
2. *ER β* и *PR* су експримирани на 1/4, а *Bcl-2* на 1/3 ткива колоректалних карцинома „високо-ризичног“ *Dukes B* и *Dukes C* стадијума;
3. циклин *DI* је експримиран на свим узорцима ткива колоректалних карцинома „високо-ризичног“ *Dukes B* и *Dukes C* стадијума, са експресијом > 50% на 1/2 узорака;
4. присуство перинеуралне инвазије на ткиву колоректалних карцинома „високо-ризичног“ *Dukes B* и *Dukes C* стадијума је статистички значајно чешће удружено са веома јаком експресијом циклина *DI* ($\geq 75\%$), док је присуство периваскуларне инвазије удружено са недостатком експресије *ER β* и *Bcl-2* близу конвенционалног нивоа статистичке значајности;
5. виши *N* стадијум колоректалних карцинома *Dukes C* стадијума је удружен са недостатком експресије *Bcl-2*;
6. појава релапса у прва 24 месеца након радикалне операције колоректалног карцинома „високо-ризичног“ *Dukes B* и *Dukes C* стадијума је удружена са губитком експресије *ER β* и јаком експресијом циклина *DI* >50%;
7. јака експресија циклина *DI* је удружена са 5,2 пута већом шансом појаве релапса колоректалног карцинома „високо-ризичног“ *Dukes B* и *Dukes C* стадијума у току прве две године од радикалне операције, док је постојање експресије *ER β* било удружено са 79,2% мањом шансом за појаву релапса у овом периоду;

8. нивои експресије циклина *D1* и *ERβ* могу послужити као прогностички и предиктивни маркери за појаву раног релапса колоректалног карцинома у „високо-ризичном“ *Dukes B* и *Dukes C* стадијуму и потенцијалне терапијске мете и
9. стандардизовање методологије одређивања имунохистохемијске експресије маркера од потенцијалног прогностичког и предиктивног значаја за оболеле од колоректалног карцинома имало би позитиван утицај на прецизност и конзистентност резултата различитих студија, и водило би њиховом бржем увођењу у клиничку праксу.

2.6. Примењивост и корисност резултат у теорији и пракси

Резултати добијени у овој студији дали су оригиналан допринос у утврђивању нивоа експресије и прогностичким вредностима естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина *D1* и *Bcl-2*. Они су указали да су повећана експресија циклина *D1* и смањена експресија *ERβ* показатељи лоше прогнозе оболелих од колоректалног карцинома у смислу појаве раног релапса болести, посебно код пацијената са узрапредовалим *T* стадијумом. Стога би се циклин *D1* и *ERβ* могли сматрати значајним, независним прогностичким факторима за пацијенте оболеле од ове болести и потенцијалним терапијским метама. Такође, стандардизација квантификовања нивоа експресије ових маркера, као и њихово одређивање на ткиву колоректалних аденокарцинома пацијената који су кандидати за примену адјувантне хемиотерапије могли би дати корисне податке који би утицали на врсту и дужину примене адјувантне хемиотерапије сходно процењеном ризику за релапс.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су као оригинални научни рад у часопису индексираном на SCI листи (категорија M23)

1. **Babić A**, Miladinović N, Milin-Lazović J, Milenković S. Decreased *ERβ* expression and high cyclin *D1* expression may predict early CRC recurrence in high-risk Duke's B and Duke's C stage. *J BUON*. 2021;26(1) **M23**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидаткиње Александре М. Бабић „Корелација експресије естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина *D1* и *Bcl-2* са релапсом колоректалних карцинома *Dukes B* и *C* стадијума“ сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидаткиње, урађена под менторством проф. др Сање Миленковић, ванредног професора Стоматолошког факултета у Панчеву за ужу научну област Патолошка анатомија, представља оригинални научни допринос у истраживању корелација експресије естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина *D1* и *Bcl-2* са релапсом колоректалних карцинома *Dukes B* и *C* стадијума, те да су остварени истраживачки резултати веома вредни и као основа за даља истраживања, и као основа за унапређење постојеће клиничке праксе.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторску дисертацију под називом „Корелација експресије естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина *D1* и *Bcl-2* са релапсом колоректалних карцинома *Dukes B* и *C* стадијума“, кандидаткиње Александре М. Бабићу, позитивно оцени и одобри јавну одбрану.

У Крагујевцу, 22.03.2021. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Наташа Здравковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина,

председник



Доц. др Александар Цветковић, доцент Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;



Доц. др Радмила Јанковић, доцент Медицинског факултета Универзитета у
Београду за ужу научну област Патолошка анатомија, члан.


