

VEĆE ZA STUDIJE PRI UNIVERZITETU
Biofizika

Predmet: Izveštaj komisije o urađenoj doktorskoj disertaciji kandidata Velička V. Vraneša.

Odlukom Veća za studije pri Univerzitetu imenovani smo za članove Komisije za ocenu doktorske disertacije kandidata VELIČKA V. VRANEŠA pod naslovom

”Optimizacija računarske analize morfologije epitelnih malignih plaža tumora dojke u cilju poboljšanja prognoze ishoda bolesti“

Posle pregleda dostavljane Disertacije, Komisija podnosi Veću za studije pri Univerzitetu u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

1. UVOD

1.1. Hronologija odobravanja i izrade disertacije

Kandidat Veličko Vraneš je školske 2015/2016. godine upisao doktorske akademske studije pri Univerzitetu u Beogradu na studijskom programu Biofizika. Tokom studija je položio sve ispite i ispunio sve obaveze vezane za studijski istraživački rad predviđene planom i programom.

Kandidat je prijavio temu doktorske disertacije pod naslovom **”Optimizacija računarske analize morfologije epitelnih malignih plaža tumora dojke u cilju poboljšanja prognoze ishoda bolesti“**, a Veće za studije pri univerzitetu je na sednici održanoj 20. maja 2021. godine donelo odluku o usvajanju komisije za ocenu naučne zasnovanosti teme doktorske disertacije pod naslovom **”Optimizacija računarske analize morfologije epitelnih malignih plaža tumora dojke u cilju poboljšanja prognoze ishoda bolesti“**.

Na sednici Veća za studije pri Univerzitetu održanoj 06. septembra 2021. godine usvojen je izveštaj Komisije za ocenu naučne zasnovanosti predložene teme doktorske disertacija i odobrena je izrada doktorske disertacije kandidata Velička Vraneša pod nazivom **”Optimizacija računarske analize morfologije epitelnih malignih plaža tumora dojke u cilju poboljšanja prognoze ishoda bolesti“**. Za mentore ove doktorske disertacije su imenovani prof. dr Nebojša Milošević, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i dr Marko Radulović, naučni savetnik u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije.

Na sednici Veća za interdisciplinarne, multidisciplinarne i transdisciplinarne studije održanoj 02. novembra 2021. godine doneta je odluka o prihvatanju teme doktorske disertacije kandidata Velička Vraneša pod naslovom **”Optimizacija računarske analize morfologije epitelnih malignih plaža tumora dojke u cilju poboljšanja prognoze ishoda bolesti“**

Veće za studije pri Univerzitetu je na sednici održanoj 11. aprila 2022. godine donelo odluku o obrazovanju komisije za pregled i ocenu doktorske disertacije kandidata Velička Vraneša pod naslovom **”Optimizacija računarske analize morfologije epitelnih malignih plaža tumora dojke u cilju poboljšanja prognoze ishoda bolesti“** u sledećem sastavu:

1. Prof. dr Nebojša Milošević, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Uža oblast naučno-istraživačkog rada: biofizika (mentor);
2. Dr Marko Radulović, naučni savetnik, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije. Uža oblast naučno-istraživačkog rada: istraživanje morfoloških i proteinskih tumorskih biomarkera (mentor);

3. Prof. dr Dejan Žikić, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Uža oblast naučno-istraživačkog rada: biofizika (član komisije);
4. Dr Ana Damjanović Veličković, naučni saradnik, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije. Uža oblast naučno-istraživačkog rada: istraživanje genetskih tumorskih biomarkera (član komisije);
5. Prof. dr Zoran Nikolić, redovni profesor, Fizički fakultet Univerziteta u Beogradu. Uža oblast naučno-istraživačkog rada: primenjena fizika (član komisije);

1.2. Naučna oblast disertacije

Naučna oblast u koju spada doktorska disertacija kandidata Velička Vraneša je Biofizika, a uža naučna oblast je Digitalna histopatologija. Temu i metodološki pristup primenjen u naučnoj obradi disertacije karakteriše multidisciplinarnost jer povezuje različite naučne oblasti iz medicine (onkologije), računarske tehnike (analize slike), matematike i statistike.

Mentori doktorske disertacije su prof. dr Nebojša Milošević, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (uža oblast naučno-istraživačkog rada: biofizika, računarska analiza biomedicinskih slika) i dr Marko Radulović, naučni saradnik pri Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije (uža oblast naučno-istraživačkog rada: istraživanje morfoloških i proteinskih tumorskih biomarkera). Mentori su autori velikog broja naučnih radova u međunarodnim časopisima i ispunjavaju sve formalne i zakonske uslove za mentore doktorske disertacije. Radovi mentora koji potvrđuju njihovu kompetentnost za oblast doktorske disertacije su navedeni prilikom same prijave teme doktorske disertacije kandidata.

1.3. Biografski podaci o kandidatu

Veličko Vraneš rođen je 04.08.1967. godine u Bijeljini. Osnovnu školu "Sedam sekretara SKOJ-a" i srednju elektrotehničku školu "Nikola Tesla" (smer elektrotehničar za medicinske uređaje) je završio u Beogradu. Diplomirao je na Fizičkom Fakultetu u Beogradu 2000. godine na smeru *Opšta fizika*, sa prosečnom ocenom 8,40.

Nakon završenih studija seli se u Dominikansku Republiku gde radi kao profesor fizike. Na privatnom univerzitetu UNIBE (Universidad Iberoamericana), u periodu od 2002 do 2006 predaje predmete Fizika I, II i III studentima inženjerstva, kao i predmet Biofizika, studentima medicine. Od 2001. godine je zaposlen i na privatnom univerzitetu INTEC (Instituto Tecnológico de Santo Domingo) gde predaje predmete: Diferencijalni i Integralni račun, Fizika I, II i III, Osnovi Fizike I i II i Biofizika studentima medicine i biotehnologije.

U toku 2004 godine je odbranio magistarski rad iz oblasti pedagogije visokog obrazovanja na univerzitetu UNIBE. Interdisciplinarnu doktorsku studiju iz oblasti biofizike upisuje na Beogradskom univerzitetu 2015. godine i započinje saradnju sa Medicinskim Fakultetom u Beogradu i Institutom za onkologiju i radiologiju Srbije u oblasti računarske analize medicinskih slika.

Učestvovao je u radu različitih naučnih skupova: "8th Regional Biophysics Conference" 2018. godine u Sloveniji, međunarodna konferencija "Arithmetic Methods In Mathematical Physics and Biology" 2018. godine u Poljskoj i "22nd International Conference on Control Systems and Computer Science" 2019. godine u Rumuniji.

Autor je više radova objavljenim u međunarodnim časopisima i na međunarodnim skupovima, kao i laboratorijskih praktikuma korišćenih u praktičnoj nastavi na univerzitetima UNIBE i INTEC. Autor je udžbenika "Fundamentos de Biofísica" koji se koristi kao primarni udžbenik u nastavi biofizike za studente medicine i biotehnologije na univerzitetu INTEC. Od 2018. godine je član Društva biofizičara Srbije i udruženja SODOFI (Sociedad Dominicana de Física). Govori srpski, španski i engleski jezik.

Kandidat Veličko Vraneš je do sada publikovao tri rada u međunarodnim časopisima od koji su dva rada na kojima je prvi autor. Radovi proizašli iz istraživanja sprovedenih u okviru rada na doktorskoj disertaciji su navedeni u poglavlju 4.3. (Verifikacija naučnih doprinosa). Preostali deo naučno-istraživačke bibliografije kandidata obuhvataju sledeće publikacije

Radovi objavljeni u međunarodnim časopisima:

- **Vranes V**, Krstonošić B, Tomislav Milošević N. Two Dimensional Grayscale Images of the Aspiny Neurons from the Human Neostriatum: Monofractal and Gray Level Co-occurrence Matrix Analysis. Eur J Biophys. 2019;7(1):15. (M24)

Radovi objavljeni u celosti u zbornicima međunarodnih naučnih skupova:

- **Vranes V**, Milošević NT. Digital images of multipolar neurons from the human dentate nucleus: topologic and morphometric analysis accompanied with the classification by cluster analysis. Banach Cent Publ. 2021;124:95–109. (M32)
- Milosevic N, **Vranes V**, Stojic D. The binary images of aspiny neurons from the human neostriatum: Cluster classification using parameters of monofractal analysis. In: Proceedings - 2019 22nd International Conference on Control Systems and Computer Science, CSCS 2019. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2019. p. 501–6. (M33)

Izvodi u zbornicima međunarodnih skupova:

- Milosevic N, Vranes V, Stojic D, Artificial neural networks and multidimensional approach in the classification: 2D images of neurons from the human dentate nucleus. Zreče, Slovenia. Regional Biophysics Conference (RBC 2018): book of abstracts, 2018: 41.(M34)
- Vranes V, Milosevic N, Stojic D, Gray level Co-occurrence matrix analysis in medical investigation: 2D images of the aspiny neurons from the human neostriatum. Zreče, Slovenia. Regional Biophysics Conference (RBC 2018): book of abstracts, 2018: 150.(M34)

2. OPIS DISERTACIJE

2.1. Sadržaj disertacije

Doktorska disertacija pod naslovom ”*Optimizacija računarske analize morfologije epitelnih malignih plaža tumora dojke u cilju poboljšanja prognoze ishoda bolesti*“ je napisana na srpskom jeziku na 114 strana (128 strana sa naslovnim stranama, sadržajem, sažecima, biografijom i izjavama) kucanog teksta latiničnim pismom i sadrži 26 slika, 12 tabela i 165 referenci navedenih po redosledu citiranja u tekstu disertacije. Tekst disertacije je organizovan u okviru sledećih poglavlja:

1. Uvod
2. Hipoteze istraživanja
3. Ciljevi istraživanja
4. Materijali i metode
5. Rezultati
6. Diskusija
7. Zaključak
8. Literatura

Osim navedenog sadržaja, na početku disertacije nalaze se: naslovna strana na srpskom i na engleskom jeziku, podaci o mentorima i članovima komisije, sažetak disertacije na srpskom i na engleskom jeziku i sadržaj. Nakon poglavlja Literatura pridodati su biografija kandidata i tri potpisane izjave: izjava o autorstvu, izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada i izjava o korišćenju. Po formi i po sadržaju napisana disertacija ispunjava sve standarde Univerziteta u Beogradu za pisanje doktorske disertacije.

2.2. Kratak prikaz pojedinačnih poglavlja

U poglavlju *Uvod* je prikazano aktuelno stanje saznanja i značaj problematike analizirane u okviru doktorske disertacije. Opisana su dosadašnja dostignuća povezana sa problematikom i ukazano na postojeća ograničenja prognostičke pouzdanosti aktuelno korišćenih prognostičkih faktora. Definisani su standardni i moderni morfometrijski prognostički faktori ishoda primarnog kancera dojke, njihova relacija i ograničenja povezana sa heterogenosti tumora dojke. U ovom poglavlju takođe je ukazano na prednosti računarske analize digitalnih slika histopatoloških uzoraka, digitalne patologije i računarskih prognostičkih faktora.

U poglavlju *Hipoteze istraživanja* su navedene tri osnovne pretpostavke koje su u doktorskoj disertaciji potvrđene. Prvim dvema hipotezama je pretpostavljeno da odgovarajuća priprema slike histopatoloških uzoraka tumora dojke (segmentacije histograma intenziteta imunobojenja, filtracija veličine i

oblika epitelnih plaža) može da dovede do unapređenja prognostičke efikasnosti. Trećom hipotezom je pretpostavljeno da računarski morfometrijski parametri mogu da nadmaše prognostički učinak standardno korišćenih kliničko-patoloških prognostičkih karakteristika.

U poglavlju *Ciljevi istraživanja* su definisani ciljevi kojima se proveravaju hipoteze. Ciljevi su definisani za svaku pojedinačnu hipotezu i rezultati njihove realizacije su u kasnijim poglavljima predstavljeni i diskutovani. Ostvarenjem prve grupe ciljeva je ispitana raspodela intenziteta pan-citokeratinskog imunobojenja uzoraka na osnovu čega je izvršena segmentacija histograma. U ovoj grupi ciljeva je i analiza prognostičkog učinka teksturalnih parametara i njihova relacija sa različitim intenzitetima imunobojenja. Druga grupa ciljeva se odnosi na ispitivanje raspodele veličine i oblika epitelnih plaža, segmentaciju slika u funkciji veličine i oblika i ispitivanje prognostičke efikasnosti morfometrijskih parametara u funkciji veličine i oblika plaža. Takođe se ispituje i efekat različitih metoda odabira praga binarizacije. Treći cilj uključuje evaluaciju prognostičke efikasnosti standardno korišćenih demografskih i kliničko-patoloških parametara i poređenje sa efikasnosti morfometrijskih parametara.

U poglavlju *Materijali i metode* su opisani analizirani materijali i korišćene metode. Pacijentkinje iz korišćenog uzorka su odabrane retrospektivno, a minimalna veličina uzorka je određena prospektivnim proračunom. Detaljno su opisane korišćene metode prikupljanja slika i selekcije regiona od interesa: histološka priprema i bojenje uzoraka, skeniranje i izdvajanje reprezentativnih segmenata. Takođe su opisani metodi korišćeni u pripremi slika za morfometrijsku analizu: transformacija originalnih slika u slike sive skale i segmentacija histograma, i binarizacija slika i odabir različitih pragova binarizacije. Detaljno su opisani metodi korišćeni za analizu slike i izračunavanje morfometrijskih parametara: analiza histograma (statistika prvog reda), pojavne matrice (co-occurrence matrix) i morfometrijska analiza parametara veličine i oblika epitelnih malignih plaža. Ovo poglavlje uključuje i opis statističkih metoda korišćenih za procenu prognostičke efikasnosti izračunatih parametara (ROC-AUC analiza), njihove nezavisnosti i procenu efekta (Cox-ova multivarijaciona analiza).

U poglavlju *Rezultati* su prikazane relevantne karakteristike analiziranog uzorka, i tabele i grafici koji sadrže rezultate analize. Prikazani su rezultati koji pokazuju prognostički učinak starosti pacijentkinja kao i učinak kliničko-patoloških parametara uzorka. Prikazani su rezultati (u vidu tabela i grafika) analize raspodele intenziteta pan-citokeratinskog imunobojenja i prognostička efikasnost teksturalnih parametara u različitim segmentima intervala intenzitete imunobojenja. Takođe se prikazani i rezultati (u vidu tabela i grafika) prognostičke efikasnosti morfometrijskih parametara epitelnih plaža u zavisnosti od njihove veličine i oblika. U ovom poglavlju je takođe prikazan i efekat filtracije intenziteta imunobojenja i filtracije veličine i oblika epitelnih plaža na prognostičku efikasnost morfometrijskih parametara.

U poglavlju *Diskusija* je predstavljena detaljna analiza dobijenih rezultata istraživanja. Diskusija je organizovana u dva podpoglavlja. U prvom podpoglavlju su analizirani efekti segmentacije histograma na prognostičku efikasnost teksturalnih parametara digitalnih slika histopatoloških uzoraka tumora dojke. U drugom su analizirani efekti optimizacije praga binarizacije slika sive skale i filtracije veličine i oblika epitelnih plaža na prognostičku efikasnost morfometrijskih karakteristika malignih plaža. Takođe je ukazano na prednosti i limite korišćenih metoda analize, a predložene su i smernice za dalji tok istraživanja.

U poglavlju *Zaključak* su sumirani najznačajniji rezultati i saznanja proistekli iza analiza izvršenih u doktorskoj disertaciji. Ukazano je na moguće praktične primene dobijenih rezultata i date su smernice za budući istraživački rad.

U poglavlju *Literatura* navedene su sve reference citirane u doktorskoj disertaciji.

3. OCENA DISERTACIJE

3.1. Savremenost i originalnost

U doktorskoj disertaciji kandidat Veličko Vraneš je razmatrao veoma aktuelan problem personalizovane medicine u kontekstu unapređenja tačnosti prognoze ishoda bolesti kod raka dojke. Sadašnje prognostičke procene nisu dovoljno pouzdane i zato ne omogućavaju dovoljnu terapijsku personalizaciju. Kandidat je ukazao da eksploatacijom mikroskopske heterogenosti tumora pomoću računarske analize

digitalnih slika histoloških preseka tumora na kojima su imunohistohemijskim putem obojene maligne ćelije može da se nadmaši prognostička efikasnost standardno korištenih kliničko-patološki prognostičkih faktora.

U disertaciji je izvršena detaljna analiza distribucije intenziteta imunobojenja epitelnih malignih plaža kao i analiza distribucije veličine i oblika malignih plaža i njihov efekat na prognostičku efikasnost morfometrijskih parametara. Bitan naučni doprinos kandidata je i potencijal za kliničku primenu dobijenih rezultata istraživanja u tretmanu raka dojke.

3.2. Osvrt na referentnu i korišćenu literaturu

Kandidat je pregledom literature pokazao da je proučio radove u oblasti digitalne patologije, prognoze ishoda raka dojke i validacije prognostičkih modela. Izlaganja u disertaciji pokazuju da je Veličko Vraneš jasno razumeo probleme koji nisu rešeni u prethodnim istraživanjima. Takođe je primetno da je kandidat na osnovu proučene literature izneo pronicljiva zapažanja i povezivanja, te da je na jasan način istakao doprinos disertacije u odnosu na prethodna istraživanja. Pregledom popisane literature uočljivo je da su navedene kvalitetne i probrane reference. Na osnovu toga, kandidat je ispoljio zrelost i sposobnost samostalno naučno-istraživačkog rada.

3.3. Opis i adekvatnost primenjenih naučnih metoda

Koncept disertacije je detaljno obrazložen, u skladu je sa naučnim principima i naučnom metodologijom. Metodologija je jasno i pregledno izvedena, a u skladu sa tim, prikazani su i rezultati na naučno zadovoljavajući način, kroz grafike i tabele sa svim potrebnim označavanjima i informacijama. Na osnovu svega toga je obezbeđena ponovljivost istraživanja i dobijenih rezultata, ukoliko se poseduje odgovarajuća oprema i programska podrška. Izlaganje u disertaciji je jasno i dovoljno detaljno, a uključuje i elemente koji pokazuju zrelost kandidata koja je razvijena tokom doktorskih studija.

Primenjene metode istraživanja su poštovala sve norme rada zasnovanog na dokazima. Prikazani metodi pripreme slike za analizu, ekstrakcije vrednosti odabranih parametara, procena njihove prognostičke efikasnosti, nezavisnosti i kliničkog značaja su dati na način koji omogućava zainteresovanim istraživačima iz oblasti digitalne patologije, onkologije i biomedicine da nastave dalja istraživanja vezana za prognostičku efikasnost morfometrijskih parametara kao i metode poboljšanja efikasnosti.

3.4. Primenljivost ostvarenih rezultata

Primenljivost ostvarenih rezultata je višestruka. Nakon eksterne validacija rezultata opravdano je očekivati kliničku primenu identifikovanih parametara u prognozi ishoda raka dojke. Naime, broj pojedinačnih epitelnih malignih ćelija koji je identifikovan kao nezavisan i najznačajniji prognostički parametar je jednostavan za kvantifikaciju i analizu ne samo računarskom već i jednostavnim vizuelnim mikroskopskim pregledom.

Primenljivost ostvarenih rezultata se ogleda i u uspostavljanju smernica za dalja istraživanja prognostičkog potencijala računarskih morfometrijskih parametara. Takođe treba imati u vidu i univerzalnost primenjenih metoda pripreme slike za analizu koje se mogu primeniti i u drugim oblastima medicinskih istraživanja.

3.5. Ocena postignutih sposobnosti kandidata za samostalni rad

Kandidat Veličko Vraneš je u toku istraživanja i izrade doktorske disertacije ispoljio posvećenost i odgovornost kako u samostalnom radu tako i u timskoj saradnji. Ove tvrdnje slede iz ličnog uvida u rada kandidata, kao i iz pregleda rezultata koje je kandidat publikovao u časopisima i zbornicima sa međunarodnih konferencija koji imaju strogu recenziju.

Kandidat Veličko Vraneš je tokom izrade doktorske disertacije ispoljio samostalnost i stručnost u analizi savremene stručne literature, planiranju, osmišljavanju i realizaciji prikupljanja i analize podataka. Imajući u vidu iskazane kvalitete, zainteresovanost, kreativnosti, motivisanost i stručnost u obavljanju naučnih aktivnosti, Komisija smatra da kandidat Veličko Vraneš poseduje kompetentnost i kvalitete koji su neophodni uslovi za samostalan naučno-istraživački rad.

3.6. Ocena verodostojnosti doktorske teze

Napisana disertacija predata je Univerzitetnoj biblioteci „Svetozar Marković“ (Beograd) zarad utvrđivanja sličnosti sa prethodnim publikovanim dokumentima. Analizu napisanog teksta izvršile su službe Narodne biblioteke, upotrebom programa iThenticate (www.ithenticate.com). Rezultati analize pokazuju da je indeks sličnosti (Similarity Index) disertacije 3%, te da je od 33666 reči teksta pronađeno 90 preklapanja u 50 izvora. Mentori su pažljivo pregledali rezultate analize i konstatovali da su sve sličnosti preuzete iz publikovanih radova ili javno dostupnih informacija, te da je orginilni izvor naveden u tekstu (tamo gde je neophodno), kao i u literaturi.

4. OSTVARENI NAUČNI DOPRINOS

4.1. Prikaz ostvarenih naučnih doprinosa

Osnovni doprinos doktorske disertacije kandidata Velička Vraneša se ogleda u povezivanju fundamentalnih i primenjenih istraživanja sa ciljem stvaranja novih znanja od interesa za društvo i siru naučnu zajednicu. Novostvorena znanja su potvrđena kroz publikacije u vodećim međunarodnim časopisima. Rezultati iz ove disertacije o optimizaciji računarske analize morfoloških karakteristika epitelnih malignih plaža tumora dojke su primećeni i u široj međunarodnoj naučnoj zajednici i citirani su 6 puta.

Prognoza tumora dojke danas koristi veliki broj parametara, nažalost aktuelna prognoza pojave metastaza još uvek nije pouzdana što ukazuje na potrebu proučavanja i pronalaženja novih efikasnijih prognostičkih markera. Opravdano je pretpostaviti da aktuelni prognostički markeri ne pružaju dovoljnu pouzdanost jer ne mogu kompletno da definišu heterogenost tumora, kao što je za očekivati da se računarskom morfometrijskom analizom tumora mogu kvantifikovati karakteristike tumora koje su posledice njegove heterogenosti i koje imaju potencijal za kliničku primenu. Naučni doprinosi ostvoreni u disertaciji su višestruki. Pokazano je da karakteristike kao što su broj, veličina i oblik epitelnih malignih klastera sadrže značajne prognostičke informacije. Takođe je prvi put ukazano na značaj najmanjih epitelnih klastera koji su identifikovani kao pojedinačne epitelne ćelije rasute po stromi tumora. Njihov broj je nezavisan prognostički marker koji ostvaruje najvišu prognostičku efikasnost i koji svojim učinkom nadmašuje standardno korištene kliničko patološke markere. Izuzetan prognostički značaj ovih pojedinačnih ćelija je i u tome što se lako mogu identifikovati i kvantifikovati i u jednostavnom mikroskopskom pregledu a ne samo u računarskoj analizi. Takođe je pokazano da odgovarajućom pripremom slika za morfometrijsku analizu, tj. pogodno odabranog praga binarizacije, može poboljšati prognostički učinak morfometrijskih parametara malignih epitelnih plaža.

Takođe je prvi put izvršena detaljna analiza distribucije intenziteta pan-citokeratinskog imuno bojenja epitelnih ćelija što je ukazalo na to da su slabi i umereni intenziteti bojenja dominantni i da sadrže prognostički značajne informacije. Sa druge strane, visoki intenziteti imuno bojenja predstavljaju samo 15% specifičnog bojenja i ne sadrže prognostički značajne informacije.

Klinička relevantnost ostvarenih rezultata je potencijalna primena ostvarenih rezultata koji nadmašuju aktuelno korištene prognostičke faktore, a što može da dovede do poboljšanja individualizacije tretman i konsekventog produžetka i poboljšanja kvaliteta života pacijenata. Na kraju, potrebno je naglasiti multidisciplinarni pristup u realizaciji ovog istraživanja.

4.2. Kritička analiza rezultata istraživanja

Rezultati prikazani u disertaciji su proistekli iz kritičke analize pregleda aktuelnih saznanja i pregleda postojećih rezultata drugih autora iz oblasti digitalne patologije i prognoze ishoda bolesti kod raka dojke. U disertaciji kandidata Velička Vraneša su na jasan i naučno zasnovan način definisane metode optimizacije računarske analize digitalnih slika histopatoloških uzoraka raka dojke koji omogućavaju ostvarenje poboljšanja u prognostičkoj preciznosti.

Kandidat je uspešno objedinio sve ostvarene rezultate na osnovu kojih je stekao nova znanja koja je prikazao u zaključcima. U istraživačkom pristupu doktorske disertacije ostvorena ja sinteza više naučnih disciplina: medicine, onkologije, računarske analize, morfometrije i matematike.

4.3. Verifikacija naučnih doprinosa

Naučni doprinosi doktorske disertacije su verifikovani u sledećim radovima objavljenim u međunarodnim časopisima:

1. Vranes V, Vujasinović T, Rajković N, Kanjer K, Milošević NT, Radulovic M. Analysis of Spatial Distribution and Prognostic Value of Different Pan Cytokeratin Immunostaining Intensities in Breast Tumor Tissue Sections. Int J Mol Sci. 2020 Jun 22;21(12):4434. M21, IF = 5,924
2. Vranes V, Rajković N, Li X, Plataniotis KN, Raković NT, Milovanović J, et al. Size and Shape Filtering of Malignant Cell Clusters within Breast Tumors Identifies Scattered Individual Epithelial Cells as the Most Valuable Histomorphological Clue in the Prognosis of Distant Metastasis Risk. Cancers (Basel). 2019 Oct 22;11(10):1615. M21, IF = 6,126

5. ZAKLJUČAK I PREDLOG

Nakon pažljive analize doktorske disertacije kandidata Velička Vraneša smo zaključili da disertacija zadovoljava sve akademske i naučne standarde neophodne za odbranu. Disertacija sadrži saglasne i dosledno predstavljene rezultate u naučnom smislu, izvedene nakon teorijskih i eksperimentalnih istraživanja koja su bazirana na multidisciplinarnom pristupu povezivanja i primene naučnih oblasti iz biofizike, medicine, onkologije, digitalne patologije, računarske analize biomedicinskih slika i matematike.


Disertacija je omogućila pozitivan napredak u prognozi ishoda bolesti kod raka dojke. Takođe je definisala metod pripreme slike za analizu kojim je unapređena prognostička efikasnost intenziteta imunobojenja epitelnih ćelija i morfometrijskih parametara veličine i oblika malignih klastera. Prikazani metod optimizacije računarske analize slike histopatoloških uzoraka raka dojke je originalan i inovativan.

U disertaciji su prvi put prikazane detaljne informacije o distribuciji intenziteta imunobojenja i prognostičkom potencijalu različitih intervala intenziteta. Niski intenziteti bojenja koji su identifikovani kao izvor prognostički najznačajnijih informacija su u skladu sa prethodnim nalazima drugih autora. U disertaciji je takođe prvi put izvršena detaljna analiza distribucije veličine i oblika malignih klastera što je dovelo do identifikacije prognostički najefikasnijeg i nezavisnog parametara jednostavnog za kvantifikaciju i koji po svom prognostičkom učinku nadmašuje klasično korišćene kliničko-patološke prognostičke parametre.

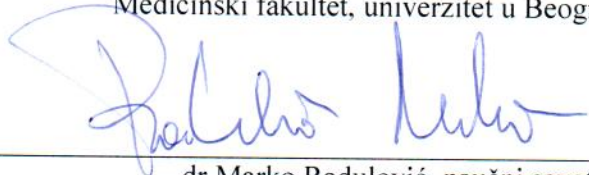
Najveći deo rezultata dobijenih iz istraživanja prikazanog u disertaciju su predstavljeni u naučnim radovima koji su objavljeni u međunarodnim časopisima sa stručnim recenzentima i impakt faktorom. Kandidat je položio sve ispite predviđene programom doktorskih studija i ispunio sve potrebne uslove da brani doktorsku disertaciju na Univerzitetu u Beogradu.

Imajući u vidu navedeno, dole potpisani članovi Komisije sa zadovoljstvom predlažu veću Univerziteta u Beogradu da se doktorska disertacija kandidata Velička Vraneša pod nazivom **”Optimizacija računarske analize morfologije epitelnih malignih plaža tumora dojke u cilju poboljšanja prognoze ishoda bolesti”** prihvati, izloži na uvid javnosti i uputi na konačno usvajanje.

ČLANOVI KOMISIJE



Prof. dr. Nebojša Milošević, redovni profesor,
Medicinski fakultet, univerzitet u Beogradu




dr. Marko Radulović, naučni savetnik,
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije



Prof. dr. Dejan Žikić, vanredni profesor,
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu



dr. Ana Damjanović Veličković, naučni saradnik,
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije



Prof. dr. Zoran Nikolić, redovni profesor,
Fizički Fakultet, Univerzitet u Beogradu

U Beogradu, 09.05. 2022. godine