

## 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)

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>
<p>1. Датум и орган који је именовao комисију</p> <p>11. фебруар 2016. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета 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><b>1. Проф. др Биљана Срдић Галић</b>, ванредни професор, уже научна област анатомија, изабрана у звање 21.2.2015. год., Катедра за анатомију, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду</p> <p><b>2. Проф. др Светислав Татић</b>, редовни професор, уже научна област патологија, изабран у звање 14.11.2012. год., Катедра за патологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду</p> <p><b>3. Доц. др Младен Јовановић</b>, доцент, уже научна област хирургија, изабран у звање 15.7.2013. год., Катедра за хирургију, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду</p>
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: <b>Зорица, Ђуро, Шпирћ</b></p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 21.12.1980. Јајце, Босна и Херцеговина</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив</p> <p>Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, доктор медицине</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија</p> <p>2009. година, студијски програм Клиничка медицина</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>
<b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
<p><b>Прогностички значај туморске лимфангиогенезе код пацијената са меланомом коже</b></p>

#### IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикана и сл.

Докторска дисертација је прегледно написана на 131 страници. Садржи све потребне делове научног рада који су подељени у 7 поглавља (увод, хипотезе и циљеви, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци, литература), са 35 слика, 34 табеле, 6 графикана и 260 литературних навода.

#### V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

**Наслов** докторске дисертације је добро и прецизно формулисан, у складу са садржајем истраживања.

**Увод** докторске дисертације даје податке о анатомији и хистологији коже, меланотичним лезијама коже, прогресији меланома коже путем лимфног система и лимфангиогенези меланома коже. Описани су прогностички параметри код пацијената са меланомом коже, традиционални клинички и хистолошки прогностички параметри, и посебно су издвојени параметри лимфангиогенезе меланома и Шилдсов индекс.

Увод је написан јасно и даје преглед постојећих података који су релевантни за тему докторске дисертације. Указано је на уочени проблем и на детаље који још нису разјашњени. Дефинисано је подручје истраживања и прецизно су објашњени разлози због којих је предузето истраживање.

**Циљ** истраживања је био испитати да ли параметри лимфангиогенезе и Шилдсов индекс имају значај за прогнозу, као и да ли су параметри лимфангиогенезе повезани са клиничко-патолошким карактеристикама код пацијената са меланомом коже.

Циљеви истраживања су прецизно дефинисани. У складу са циљевима истраживања, радне хипотезе су јасно дефинисане и имају научно оправдање. И циљеви истраживања и хипотезе су реално постављени и омогућавају доношење конкретних закључака.

**Материјал и методе** су адекватно изабрани, одговарају постављеним циљевима истраживања и омогућавају добијање научних резултата. Дат је детаљан опис метода и техника рада тако да се истраживање може поновити. Истраживање је одобрио Етички одбор Клиничког центра Бањалука, као и Етичка комисија Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду.

**Резултати** су подељени у целине и обухватају приказ путева лимфне дренаже коже, морфометријску анализу лимфних судова меланоцитних тумора коже, анализу експресије васкуларних ендотелних фактора раста Ц и Д у меланому, анализу Шилдсовог индекса, повезаност параметара лимфангиогенезе са метастазама меланома у лимфним чворовима, преживљавањем и клиничко-патолошким параметрима.

Резултати истраживања су научно значајни, прегледно приказани у више целина.

представљени табеларно и графички. Произилазе из кориштене методологије и примењених адекватних метода статистичке обраде података.

**Дискусија** је јасно написана. Тумачени су и анализирани добијени резултати истраживања и коментарисан однос између запажених појава и постојећих сазнања и релевантних литературних података. Прецизно су истакнуте сличности и разлике између резултата добијених у дисертацији и резултата из литературе.

**Закључци** су прецизно, јасно и логично формулисани, прегледно приказани. Произилазе из постављених циљева, примењене методологије и резултата истраживања.

**Литература** је савремена, адекватно одабрана и у потпуности одговара предмету 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.

#### **M23**

- 1. Špirić Z, Eri Ž, Erić M.** Significance of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D in the progression of cutaneous melanoma. *Int J Surg Pathol.* 2015; 23(8): 629-37.
- 2. Špirić Z, Erić M, Eri Ž, Skrobić M.** Significantly high lymphatic vessel density in cutaneous metastasizing melanoma. *Hippokratia.* 2015; 19(3): 210-5.

#### **VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА**

Закључци су представљени у 15 тачака, на основу добијених резултата и у складу са циљевима истраживања:

1. Клинички непредвидиву лимфну дренажу коже има 30,30% пацијената
2. Параметри лимфангиогенезе значајно повезани са појавом метастаза меланома

коже у лимфним чворовима су повећана интратуморска и перитуморска ГЛС, позитивна експресија VEGF-C и VEGF-D у туморским ћелијама. Остали параметри лимфангиогенезе, интратуморска и перитуморска површина лимфних судова, лимфатична инвазија и експресија VEGF-C и VEGF-D у макрофагима и фибробластима, нису значајно повезани са појавом метастаза

3. Значајни фактори ризика за метастазирање меланома идентификовани униваријантном анализом су интратуморска ГЛС, перитуморска ГЛС, експресија VEGF-C и VEGF-D у туморским ћелијама, дебљина тумора, дубљи Кларков ниво инвазије, присутна улцерација, нодуларни тип меланома и мушки пол

4. Значајни независни прогностички фактори за настанак метастаза меланома у лимфним чворовима су позитивна експресија VEGF-C у туморским ћелијама, повећана дебљина тумора, повећане интратуморска ГЛС и перитуморска ГЛС

5. Параметри лимфангиогенезе значајно повезани са краћим меланом-специфичним преживљавањем су повећана интратуморска и перитуморска ГЛС и позитивна експресија VEGF-C и VEGF-D у туморским ћелијама. Лимфатична инвазија и експресија VEGF-C и VEGF-D у макрофагима и фибробластима не утичу на меланом-специфично преживљавање

6. Значајни независни прогностички фактори ризика за смртни исход су повећана интратуморска и перитуморска ГЛС

7. Ниједан параметар лимфангиогенезе није значајно повезан са краћим преживљавањем без рецидива болести

8. Нема значајне повезаности перитуморске ГЛС, експресије VEGF-C и VEGF-D у туморским ћелијама и лимфатичне инвазије са клиничко-патолошким параметрима

9. Повећана интратуморска ГЛС, повећана интратуморска и перитуморска површина лимфних судова, позитивна експресија VEGF-C у макрофагима и VEGF-D у фибробластима су значајно повезане са већом дебљином меланома

10. Повећана интратуморска ГЛС и позитивна експресија VEGF-C у макрофагима су значајно повезане са присуством улцерације меланома

11. Повећана интратуморска ГЛС и позитивна експресија VEGF-C у фибробластима су значајно повезане са вертикалном фазом раста тумора

12. Повећана интратуморска површина лимфних судова и позитивна експресија VEGF-D у фибробластима су значајно повезане са нодуларним типом меланома

13. Позитивна експресија VEGF-C у макрофагима и VEGF-D у фибробластима су значајно повезане са дубљим Кларковим нивоом инвазије

14. Анализа ROC криве показује да је Шилдсов индекс веома добар параметар за процену настанка метастаза, са сензитивношћу 81,3% и специфичношћу 75%

15. Површина испод ROC криве показује да је Шилдсов индекс најтачнији прогностички параметар, затим следи интратуморска ГЛС, перитуморска ГЛС, дебљина меланома и AJCC систем.

#### **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА**

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Кандидаткиња је у потпуности обавила истраживање које је било предвиђено планом у пријави теме докторске дисертације. Резултати су

јасно, прецизно и систематично приказани. Табеле, графици и слике, уз пратећи текст, доприносе прегледности и лакшем схватању описаних резултата. Тумачење резултата је логично, прегледно и детаљно, уз поређење са резултатима других истраживања из ове области.

**Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања.**

**IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE 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:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме

Докторска дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Докторска дисертација садржи све елементе научно-истраживачког рада на основу којих би се истраживање могло поновити и проверити.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Због малог броја клиничких истраживања лимфангиогенезе меланома коже, још увек нису усаглашене препоруке које би биле примењиване у дијагностици и терапији. Дисертација дефинише прогностичке параметре који нису уврштени у садашњи систем класификације и стадијума меланома коже, а значајнији су предиктори исхода болести од дебљине тумора, улцерације и осталих традиционалних клиничко-патолошких параметара. Дисертација показује да се помоћу интратуморске и перитуморске густине лимфних судова, експресије VEGF-C и VEGF-D у туморским ћелијама, као и прорачуна Шилдсовог индекса може предвидети метастатски капацитет меланома, те да би рутинска патохистолошка анализа меланома требало да укључи квантитативну анализу мреже лимфних судова и семиквантитативну евалуацију експресије VEGF-C и VEGF-D у туморским ћелијама. Дефинисање нових прогностичких параметара указује на потребу успостављања новог терапијског приступа који би био усмерен на инхибицију туморске лимфангиогенезе.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања

Докторска дисертација не садржи недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.

**X ПРЕДЛОГ:**

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже да се докторска дисертација под насловом „**Прогностички значај туморске лимфангиогенезе**

<b>код пацијената са меланомом коже“</b> прихвати, а кандидату др Зорици Шпирић одобри одбрана.

датум: 7.2.2016. год.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ  
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. др Биљана Срдић Галић, ванредни професор, председник

Проф. др Светислав Татић, редовни професор, члан

Доц. др Младен Јовановић, доцент, члан