

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ НОВИ САД**ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСKE 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
16.05.2018. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета Нови Сад, Универзитет 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:
 1. **Доц. др Мирјана Живојиноћ**, доцент 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
 2. **Доц. др Зоран Никић**, доцент Медицинског факултета у Новом Саду, ужа научна област Патологија, избор у звање 2015. године, запослен у Служби за патолошко-анатомску и лабораторијску дијагностику Института за онкологију Војводине, Сремска Каменица
 3. **Доц. др Сања Радојевић Шкодрић**, доцент Медицинског факултета у Београду, ужа научна област Патологија, избор у звање 2012. године, запослена на Институту за патологију Медицинског факултета у Београду, Београд

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме:
Тања (Здравко) Лакић
2. Датум рођења, општина, држава:
20.07.1985. године, Нови Сад, Република Србија
3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив
Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, Смер опште медицине, Доктор медицине 2011. године
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија
2011. године, Докторске академске студије клиничке медицине

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:

„Клиничка вредност одређивања Ки-67 пролиферативног индекса у карциномима дојке са позитивним хормонским рецепторима“

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

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

Докторска дисертација је прегледно написана на укупно 139 страница (XVII+122). Садржи све неопходне делове научног рада, уобличене у седам поглавља (увод, циљеве и хипотезе рада, материјал и методе, резултате, дискусију, закључке, литературу). Приказано је 23 слика, 21 графикон и 24 табеле. У литератури је цитирано 213 библиографских јединица.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов рада: „Клиничка вредност одређивања Ки-67 пролиферативног индекса у карциномима дојке са позитивним хормонским рецепторима“ - је јасно формулисан, прецизан, индикативан, разумљив и у складу са тематиком и садржајем дисертације.

Увод је написан систематично, указује на комплексност проучаване проблематике у клиничкој пракси. Дата је дефиниција проблема тумора дојке, поделе и врсте истог, епидемиологија тумора дојке у свету и Републици Србији. Следи јасна дефиниција тумора дојке, а потом систематичан приказ теорија настанка тумора дојке, фактора ризика за обољевање од тумора дојке. Детаљно су објашњени критеријуми на основу којих се поставља морфолошка дијагноза и врши хистопатолошка класификација карцинома дојке. Приказане су поделе и објашњење појединачних типова тумора дојке, што је пропраћено и микрофотографијама хистолошких препарата високог квалитета. Дат је опис битних параметара у патохистолошкој процени тумора дојке уз посебан нагласак на пролиферативни индекс Ки67 као значајан прогностичко-предиктивни фактор приликом избора адекватног терапијског модалитета ове болести.

Комисија сматра да је наслов рада прецизно и јасно формулисан, а у уводном делу је адекватно наговештена и оправдана тема испитивања. Исти је написан разумљиво и систематски и пружа целокупан приказ проблематике којом ће се бавити истраживање.

Циљеви истраживања су јасно и прецизно формулисани, омогућавају доношење конкретних закључака. **Радне хипотезе** су логичне, јасно дефинисане и имају научно оправдање. На основу њих потпуно је јасно да ће овим истраживањем бити утврђена гранична вредност пролиферативног индекса Ки-67 и његова повезаност са битним клиничко-патолошким параметрима карцинома дојке, као и улога у избору одговарајућег терапијског модалитета.

Комисија сматра да су хипотезе реално постављене у односу на адекватно дефинисане циљеве истраживања.

Материјал и методе рада 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 онкологију Војводине. Прецизно је дефинисан начин избора и величина узорка. Прецизно су дефинисани критеријуми за укључивање, као и за искључивање из студије. Испитивање је спроведено као клиничка, ретроспективна студија у Институту за онкологију Војводине, а делом и као проспективна студија због накнадних имунохистохемијских анализа маркером Ки-67. Студијом је обухваћено 120 пацијентиња, хоспитализованих због дијагностиковане туморске промене и постављене индикације за оперативно лечење ради патохистолошке типизације тумора. Коришћене методе су референтне, адекватне, прихваћене и често коришћене у публикованим научним радовима. Методе рада су јасно формулисане, а детаљно је описан поступак самог извођења. Приказани материјал и методе за испитивање су одговарајући и у складу са постављеним задацима и циљевима.

Комисија сматра да су изабране методе адекватне, одговарају постављеним циљевима и омогућавају добијање актуелних и квалитетних научних резултата. Примењене методе статистичке обраде података су примерене и адекватне.

Резултати испитивања 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. Приказани су уверљиво, прегледно и стручно, табеларно и графички. Може се закључити да су резултати по постављеним задацима јасно приказани, научно значајни и потпуно разумљиво осликавају истраживану проблематику.

Комисија сматра да су резултати оригинални и реално приказани, јасни за интерпретацију и свеобухватни. Примењене методе статистичке обраде података су сврсисходне, прецизне и адекватне.

Дискусија је приказана прегледно, исцрпно и детаљно. Стил писања је у складу са српским језиком, јасан, прецизан и разумљив. Кандидат аргументовано и критички анализира резултате и компарира их са резултатима других аутора из релевантне савремене литературе. Коментари и тумачења резултата су логични. Кандидат систематично дискутује сваку целину из поглавља, уз јасна тумачења сопствених резултата и извођења медицински заснованих закључака. Такође је показано завидно познавање литературе у оквиру проблематике којом се бави ова дисертација, уз критички одабране и уверљиве литерарне податке. У дискусији нису утврђене нелогичности.

Комисија сматра да је дискусија добијених резултата исцрпна, научно утемељена, указује на завидно познавање проучаване проблематике уз критички осврт у односу на актуелну литературу.

Закључци су приказани прегледно, темеље се и изведени су из добијених резултата истраживања. На основу изведених закључака евидентно је да су јасно постигнути циљеви истраживања, а потврђене су три хипотезе и једна хипотеза је делимично потврђена. Закључци истраживања су примењиви како у научном, тако и у стручном погледу.

Комисија сматра да су закључци логично изведени из резултата истраживања, прегледно изнети и произилазе из добро постављених циљева и примене адекватне методологије.

Литература је дата прегледно, савремено и приказана је кроз релевантне библиографске јединице у односу на испитивану тематику. Литературни подаци су приказани по Ванкуверским правилима на прописан начин и обухватају све сегменте истраживања, од историјата до савремених принципа дијагностике и лечења тумора дојке.

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. Živojinov M, **Lakić T**, Ilić-Sabo J, Trivunić-Dajko S, Ivanov D, Živojinov S. Metastaza malignog melanoma u ileum –prikaz dva slučaja. Vojnosanitetski Pregled 2018; Online First April, 2018. **M23**
2. Fejsa-Levakov A, Amidžić J, Ilić-Sabo J, **Lakić T**, Vojinov S, Grbić D. Unusual site for metastatic renal cell carcinoma – a case report. Vojnosanitetski Pregled 2018; Online First April, 2018. **M23**
3. **Lakic T**, Živojinov M, Vuković M, Ilić-Sabo J, Bošković T. Mezenhimalni hamartom jetre u adultnoj dobi - prikaz slučaja. Med Pregl 2014; LXVII (11-12): 399-403. **M51**
4. Dobanovački D, Lučić-Prostran B, Šarac D, Antić J, Petković M, **Lakić T**. Prepucijum kod dečaka i adolescenata - šta, kada, kako? Med Pregl 2012; LXV (7-8): 295-300. **M51**
5. **Lakic T**, Živojinov M, Ćuk D, Ilić-Sabo J, Bošković T. Nefrogeni adenom mokraćne bešike - prikaz slučaja. MD-Medical Data 2014; 6 (4): 391-3. **M52**
6. **Lakic T**, Ivkovic-Kapicl T, Lovrenski A, Ilic-Sabo J, Vuckovic-Hardi L, Jelcic I. Reliability of preoperative core needle biopsy for determin ER, PR, HER2 status and Ki67 expression in invasive breast cancer (Meeting abstract). Virchows archiv. 2015; 467:S52-S52. **M34**
7. Jelcic I, Ivkovic-Kapicl T, Druzsek G, Lendjel V, **Lakic T**, Desancic J. Breast cancer subtypes based on estrogen receptor, progesteron receptor, Her2 expression and Ki-67 proliferacion: Clinicopathological evaluation (Meeting abstract). Virchows archiv. 2015; 467:S58-S58. **M34**
8. Jelcic I, Ivkovic-Kapicl T, **Lakić T**, Miladinovic M, Lovrenski A, Vuckovic-Hardi L. Evaluation of changes in the Hormone receptor, Her2 status and Ki-67 proliferacion following administration of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (Meeting abstract). Virchows archiv. 2015; 467:S59-S59. **M34**

VII ZAKЉUČCI OДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу добијених резултата истраживања формулисани су јасни закључци наведени у 12 тачака, редоследом који одговара постављеним циљевима:

1. Рани луминални карцином дојке се најчешће јавља у шестој деценији живота, са просечном старосном доби оболевања од 57 година.
2. Најчешћи хистолошки тип раног луминалног карцинома дојке је инвазивни дуктални карцином (88,3%).
3. Просечна величина раног луминалног карцинома дојке је ~18 мм, односно стадијум пТ1ц.

4. Рани луминални карцином дојке је тумор са добром прогнозом. Рецидив је регистрован код 8 пацијенткиња (6,7%), са просечним временом јављања од 49 месеци након примарне операције. Током петогодишњег периода праћења није забележен ниједан смртни исход у испитиваној групи болесница.

5. Рани луминални карцином дојке је најчешће средњег степена хистолошке диферентованости (59,17%).

6. Потврђена је хипотеза да постоји значајна разлика у вредностима пролиферативног индекса Ки-67 добијеним анализом туморских подручја највеће имунореактивности („*hot spots*“) и на туморском рубу раних луминалних ХЕР2 негативних карцинома дојке. Средња вредност пролиферативног индекса Ки-67 одређена у хот спот подручју тумора износи 22,92%, док иста одређена на рубу туморског чвора износи 16,10%.

7. Доказана је хипотеза да вредност пролиферативног индекса Ки-67 одређена у хот спот подручју тумора корелира са величином тумора и хистолошким градусом, односно степеном хистолошке диферентованости тумора. Тумори већег дијаметра као и тумори вишег ХГ имају више вредности индекса Ки-67.

8. Јачина експресије ЕР и ПР (слаба / изразита позитивност) нема значајног утицаја на вредност пролиферативног индекса Ки-67.

9. Делимично је потврђена хипотеза да је гранична вредност Ки-67 пролиферативног индекса („*cut off*“) у карциномима дојке са позитивним хормонским рецепторима од прогностичког значаја за дужину преживљавања без знакова болести и укупно време преживљавања. Добијена „*cut off*“ вредност за испитивану групу болесница износи 20,75%.

10. Године старости не показују значајан ниво повезаности са вредностима пролиферативног индекса Ки-67, иако је показано да су млађе пацијенткиње обележавале од тумора више пролиферативне активности. У групи пацијенткиња 30-39 година старости вредност Ки-67 је износила 35,5%, док у групи пацијенткиња од 60-69 година вредност овог маркера је износила 20,29% посматрано у хот спот подручјима тумора.

11. Потврђена је хипотеза да вредности пролиферативног индекса Ки-67 одређене у подручјима највеће туморске активности („*hot spots*“) корелирају са дужином преживљавања без појаве рецидива болести. Болеснице са вишим Ки-67 пролиферативним индексом у карциному дојке са позитивним хормонским рецепторима имају краћи временски период без знакова болести у односу на пацијенткиње истог стадијума болести са нижим вредностима пролиферативног Ки-67 индекса. Просечно време до појаве

рецидива у групи пацијенткиња са ниским вредностима Ки-67 пролиферативног индекса (*cut off* ≤ 20,75%) износило је 87,52 месеци, док је просечно време до појаве рецидива у групи испитаника са високим вредностима Ки-67 пролиферативног индекса (*cut off* > 20,75%) износило 80,51 месеци.

12. Пролиферативни индекс Ки-67 има значај у предикцији поновног јављања болести (локалног рецидива) код раних луминалних карцинома дојке.

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. Интерпретација резултата је стручна и у складу са подацима из актуелне литературе, детаљно и критички су продискутовани. Закључци произилазе из резултата, адекватни су и научно оправдани, а указују да кандидат добро показује тематику дисертације.

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:

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

На основу претходно изложеног, докторска дисертација је, по мишљењу Комисије, написана у складу са образложењем кандидаткиње наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

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.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Дисертација даје оригиналан научни допринос у области патологије, молекуларне биологије и онкологије дојке. Актуелност теме потврђују бројни радови публиковани у свету последњих година са циљем да се утврди гранична вредност Ки-67 туморског пролиферативног индекса, у циљу успостављања прецизнијег прогностичког патрамента за преживљавање без појаве рецидива болести, као и укупног преживљавања пацијенткиња оболелих од карцинома дојке са позитивним хормонским рецепторима. Обзиром да гранична вредност и начин одређивања индекса Ки-67 још увек нису стандардизовани, значај ове докторске дисертације огледа се у томе што су резултати ове студије јединствени, обзиром да истраживана популација обухвата изразито хомогену групу пацијената са раним луминалним карциномом дојке, без метастатских депозита у аксиларним лимфним чворовима, који нису примали неoadјуванту терапију. Како је гранична вредност маркера Ки-67 и даље контроверзна тема о којој се воде многобројне дебате, такође је важно истаћи значај резултата ове докторске дисертације због одређивања граничне вредности маркера Ки-67 за субпопулацију истраживаног поднебља, те допринос прецизнијем избору терапијског модалитета ових пацијенткиња уз избегавање прекомерног третмана болесница које не би имале бенефит од даљег медикаментног третмана. Такође, обзиром да је показано да је Ки-67 индекс у позитивној корелацији са већином прогностичких фактора, а посебно дужином преживљавања без рецидива болести, будућа истраживања би требало фокусирати на стандардизацију одређивања Ки-67 индекса и упутити на значајност улоге овог маркера приликом избора терапијског модалитета.

Кандидат је показао знање и зрелост представљања проблема, његовог самосталног истраживања, критичког разматрања добијених резултата и правилног доношења закључака на основу истих.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања.

Детаљним увидом Комисија није уочила недостатке који би евентуално утицали на резултате истраживања и умањили вредност докторске дисертације.

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 асист. др Тање Лакић, под називом „Клиничка вредност одређивања Ки-67 пролиферативног индекса у карциномима дојке са позитивним хормонским рецепторима“ прихвати, а кандидаткињи одобри јавна одбрана.

датум: 03.07.2018. године

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Доц. др Мирјана Живојинов, председник

Доц. др Зоран Никин, члан

Доц. др Сања Радојевић Шкодрић, члан

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.