

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
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију: Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду, на седници дана: 21.10.2019.год.</p> <p>2. Састав комисије са назнаком 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>Доц. др Биљана Кукић, доцент, ужа научна област Интерна медицина (Интернистичка онкологија), датум избора у звање 23.08.2017, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду.</p> <p>Доц. др Лазар Поповић, доцент, ужа научна област Онкологија, датум избора у звање 08.02.2015, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду.</p> <p>Проф. др Бранимир Гудурић, професор емеритус Универзитета у Новом Саду, ужа научна област Хирургија са анестезиологијом (Онколошка хирургија), редовни професор у пензији, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду.</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Владимир (Радомир) Видовић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 26.06.1981. Нови Сад. Србија.</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив: Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, доктор медицине (2010 год).</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2011. година, Докторске академске студије клиничке медицине.</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>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
<p>Значај одређивања андрогених рецептора у одговору на хормонску терапију код естроген рецептор позитивних пацијената са карциномом дојке.</p>
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
<p>Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.</p> <p>Докторска дисертација је прегледно написана на 148 страна. Садржи све неопходне делове научног рада, уобличене у седам поглавља (увод; теоријски оквир; циљеви и хипотезе;</p>

материјали и методе; резултати; дискусија; закључци; литература). Приказано је 25 табела, 13 слика, 21 графикона. У литератури је цитирано 160 библиографске јединице.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан и одражава текст и садржај истраживања.

Увод докторске дисертације, теоријски оквир је написан јасно, систематизовано и пружа свеобухватан увид у изучавану проблематику докторске дисертације.

Ово поглавље чине четири целине: Епидемиологија карцинома дојке, Фактори ризика за настанак карцинома дојке, Прогностички и предиктивни параметри карцинома дојке, Терапија карцинома дојке.

У одељку Епидемиологија карцинома дојке изнети су подаци о броју оболелих како у свету тако и код нас. Такође, приказана је географска дистрибуција рака дојке, тј. наведене су земље са нижом и вишом инциденцом ове болести.

У одељку Фактори ризика за настанак карцинома дојке побројани су фактори који повећавају ризик за настанак ове болести.

У одељку Прогностички и предиктивни параметри карцинома дојке наведени су фактори који утичу на прогнозу болести и који се користе приликом избора најприкладнијег терапијског приступа у лечењу болесница са карциномом дојке.

У одељку Терапија карцинома дојке описани су пет типова терапија код карцинома дојке.

Први је хируршки приступ лечења карцинома дојке. Потом радиотерапија, адјувантна системска терапија, неoadјувантна хемиотерапија као и терапија метастатског карцинома дојке.

Циљеви истраживања су јасно постављени и омогућавају доношење конкретних закључака

Први циљ је био одређивање учесталости експресије андрогених рецептора (АР) у инфилтративном дукталном карциному дојке. Други циљ је био утврђивање повезаности експресије АР и клиничко-патолошких прогностичких фактора у инфилтративном дукталном карциному дојке. Трећи циљ је био однос експресије АР и експресије естроген рецептора (ЕР), прогестерон рецептора (ПР) и хуманог епидермалног фактора раста (ХЕР-2). Четврти циљ је био процена повезаности позитивне експресије АР, као и односа АР/ЕР, са одговором на примењену хормонску терапију код ЕР позитивних болесница. Пети циљ је био процена повезаности експресије АР, као и односа АР/ЕР, са клиничким током болести: појавом рецидива, метастаза, као и смртним исходом у току петогодишњег периода праћења пацијенткиња.

Хипотезе су прецизно формулисане у односу на постављене циљеве истраживања.

1. Учесталост експресије андрогених рецептора у инфилтративном дукталном карциному дојке удружена је са клиничко-патолошким показатељима боље прогнозе. 2. Инфилтративне дукталне карциноме дојке који су ЕР-/АР + карактерише висока ХЕР-2 протеинска експресија. 3. Дуктални инфилтративни карцином дојке, трипл негативни подтип (ЕР-, ПР-, ХЕР2-) карактерише АР + статус. 4. Пацијенткиње са високим односом експресије АР и ЕР (≥ 2) у тумору имају лошији одговор на хормонотерапију и краће време преживљавања у односу на болеснице са тумором у ком је однос АР и ЕР мањи од 2. 5. Пацијенткиње са АР позитивним инфилтративним дукталним карциномом дојке имају дуже време преживљавања и дуже време до појаве локалног рецидива или удаљених метастаза у односу на пацијенткиње истог стадијума болести са АР негативним тумором.

У поглављу **материјали и методе**, јасно су дефинисани укључни критеријуми на основу којих је формиран узорак. Детаљно су описане методе које су кориштене приликом патохистолошке анализе одабраних исечака ткива тумора дојке. За обраду добијених резултата кориштене су стандардне статистичке методе које у потпуности одговарају овој врсти испитивања.

Исечци ткива узети из оперативног материјала одабраних пацијенткиња са карциномом дојке су патохистолошки обрађени према стандардној процедури, фиксирани у формалину, укалупљени у парафин, а затим сечени на резове дебљине 5 микрометара. Депарафинисани исечци су бојени стандардном хистолошком методом хематоксилин и еозин (ХЕ). Овако припремљени хистолошки препарати су анализирани светлосним микроскопом. При процени хистолошког градуса тумора примењује се семиквантитативни Блом-Рицхардсон систем градирања

модификован по Еллстон Еллис-у. Величина тумора одређена макроскопским прегледом ексцидираног чвора дефинисана је као највећи дијаметар инфилтративног фокуса. Прегледом ХЕ препарата одабран је репрезентативни узорак туморског ткива за имунохистохемијску анализу, као и за одређивање амплификације ХЕР-2 гена методом ЦИСХ или СИСХ ин ситу хибридација. При имунохистохемијској анализи користи се примарна антитета на естроген рецептор (ЕР), прогестерон рецептор (ПР), андроген рецептор (АР), хумани епидермални фактор раста (ХЕР-2), као и Ки-67 за процену пролиферативног индекса.

Експресија АР, ЕР и ПР је оцењена као позитивна у случају јасне једарне позитивности. У евалуацији експресије ЕР, ПР и АР вредноваће се интензитет бојења и процентуални удео позитивних ћелија. Сви случајеви са јасном једарном позитивношћу у више од 1% туморских ћелија вредновани су као позитивни. У процени експресије ХЕР-2 протеина користи се скоринг систем са четири категорије (0–3). Јасно негативни (скор 0 и 1+) и позитивни случајеви (3+) дефинисаће се применом имунохистохемијске методе. Сви случајеви са скором 2+ су ретестирани у циљу утврђивања постојања генске амплификације коришћењем система ХЕР-2, ЦИСХ или СИСХ. Вредност пролиферативног индекса Ки-67 ће се изразити као проценат позитивно обојених једара туморских ћелија било ког интензитета процењен на 200 ћелија са барем једним пољем у ком има највише обојених једара (хот спот). За свако примењено антители користи се позитивна и негативна контрола.

Поглавље **резултати** је подељено у седамнаест потпоглавља. Резултати одговарају постављеним циљевима и приказани су јасно, недвосмислено, без сувишних коментара и понављања. Табеле и графикони су прегледно представљени и прате текст.

Добијени резултати из ове докторске дисертације потврђују значај експресије андрогеног рецептора као независног прогностичког фактора карцинома дојке. Резултати ове студије би могли бити основа за препоруку да се утврђивање експресије андрогених рецептора код карцинома дојке уврсти у рутинску праксу и садржај патохистолошког налаза. Одређивање односа експресије андрогених рецептора и естроген рецептора у групи естроген рецептор позитивних болесница могло би послужити као водич за примену конвенционалне хормонске терапије или с друге стране, препорука за терапију антиандрогенима.

Дискусија прати увод, циљеве, материјал и методе, као и резултате дисертације. У дискусији су протумачени добијени резултати и упоређени са резултатима других истраживача на основу обимне прегледане литературе.

У поглављу **Закључци**, на основу добијених резултата, закључци су јасно и концизно изведени, те се могу сматрати поузданим, научно заснованим и одговарају постављеном циљу дисертације.

Поглавље **Литература**, садржи списак од 160 референци цитираних на уобичајен и правилан начин. Избор референци је актуелан и примерен тематици која је предмет ове дисертације.

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. **Vidović V, Nikolić I, Vukojević J, Samardžija G, Kukić B, Bogdanović B, Petrović N.** Unusual metastasis of esophageal cancer. *Vojnosanit Pregl.* 2014 Oct;71(10):975-7. **M23**

2. **Trifunovic J, Memisevic N, Nikolin B, Salma S, Dugandzija T, Vidovic V.** Modulatory effect of

neoadjuvant chemotherapy on the prognosis of patients with breast cancer. J BUON. 2017 May-Jun;22(2):638-643. **M23**

3. Salma S, Djan I, Bjelan M, Vulekovic P, Novakovic M, **Vidovic V**, Lucic M. Benefit and outcome of using temozolomide-based chemoradiotherapy followed by temozolomide alone for glioblastoma in clinical practice. J BUON. 2017 Sep-Oct;22(5):1233-1239. **M23**

4. Kolarov-Bjelobrck I, Ivkovic-Kapicl T, Jovanovic D, Trifunović J, Radic J, **Vidovic V**, Vranjkovic B, Djan I, Popovic L. Clinical Relevance of Determination of Tumour Infiltrating Lymphocytes in Breast Carcinoma. DOI:10.7727/wimj.2017.044. **M23**

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу ове студије може се утврдити да резултати истраживања показују следеће закључке:

1. У приказаном истраживању није добијена статистички значајна разлика између клиничко патололошких фактора и експресије андрогених рецептора, ($p < 0,05$) чиме није потврђена прва хипотеза из наведеног истраживања.
2. Код пацијенткиња са инфилтративним дукталних карциномом дојке које су ER-/AP+ није показана статистички значајна разлика у ХЕР2 протеинској експресији. Друга хипотеза овог истраживања није потврђена. Закључује се да је ХЕР2 протеинска експресија независна у односу на пацијенткиње са статусом ER-/AP+.
3. Учесталост рецептора за прогестерон, естроген, ХЕР2, Ки-67, трипл негативне ћелија не карактеришу присуство андрогенских рецептора. Постављена хипотеза за дуктални инфилтративни карцином дојке, трипл негативни подтип (ER-,PR-, ХЕР2-), није потврђена.
4. Није доказана статистичка значајност за први и други стадијум болести дукталног инвазивног карцинома дојке када се узме у обзир краће време преживљавања код пацијенткиња које су примале хормонотерапију. Статистички значајно краће време преживљавања показано је за трећи стадијум болести код пацијенткиња које су AP и ER (≥ 2) у односу на пацијенткиње код којих је однос AP/ER < 2, чиме је за трећи стадијум болести доказана иницијална хипотеза .
5. Анализе у приказаном истраживању нису показале статистичку значајност када се пореде учесталост релапса и смртног исхода када се посматрају пацијенткиње са AP позитивним и AP негативним инфилтративним дукталним карциномом дојке.

Показана је статистички значајна разлика у учесталости смртног исхода између пацијенткиња које су лечене и инхибиторима ароматазе и тамоксифеном у односу на пацијенткиње које су користиле само један од поменутих лекова.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Кандидат др Владимир Видовић је у потпуности обавио истраживања која су била предвиђена планом у пријави ове дисертације. Добијени резултати су проистекли из оригинално постављених циљева истраживања усмерених ка проналажењу нових показатеља на основу којих би се идентификовали агресивнији типови тумора дојке. То би имало утицаја на креирање

<p>оптimalног индивидуалног постоперативног терапијског приступа код оболелих од рака дојке. Резултати истраживања су систематично и прегледно приказани, а дискусија заснована на најновијим научним сазнањима, те се начин приказа и тумачења резултата истраживања оцењују позитивно.</p> <p>Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачења резултата истраживања.</p>
<p>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:</p>
<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме</p> <p>На основу претходно изложеног, Комисија сматра да је докторска дисертација урађена у складу са образложењем које је кандидат доставио приликом пријаве теме.</p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе</p> <p>Дисертација садржи све битне елементе. Кандидат је при изради дисертације показао висок степен познавања проблематике, урадио је обимни преглед литературе, добро је поставио хипотезе и циљеве рада, применио је адекватне и савремене методе истраживања и обраде резултата, које је јасно приказао и на основу чега је донео значајне закључке.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци</p> <p>Главни проблем у лечењу карцинома дојке је како на основу клиничке класификације и морфолошких особина тумора предвидети његово даље понашање. Врло често ни комбинација стандардних прогностичких фактора не даје одговор о потреби давања адјувантне хемиотерапије.</p> <p>У циљу спровођења адекватне даље терапије карцинома дојке и откривања агресивних типова тумора, а након хируршког лечења, постоји стална потреба за проналажењем нових показатеља помоћу којих би се идентификовале болеснице које имају повећан ризик од развоја релапса болести. Такође, куративна ограничења тренутних хемиотерапијских протокола као и њихово штетно дејство на околно ткиво довело је до потребе за проналажењем нових имуно-биолошких прогностичких маркера и развоја циљане терапије.</p> <p>Дисертација представља оригиналан допринос науци, јер први пут у научној литератури истраживање андрогених рецептора има научни допринос првенствено у даљем раздвајању подтипова карцинома дојке и дефинисању нових циљева у лечењу карцинома дојке у условима када су анти-андрогени лекови клинички доступни. Андрогени рецептор, као и други потенцијални биомаркери, могу се сматрати клинички корисним једино ако познавање њиховог статуса промовише промене у лечењу у рутинској клиничкој пракси, које доводи до бољег исхода болести пацијенткиња.</p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p>Комисија није уочила недостатке који би утицали на резултате истраживања и умањили вредност докторске дисертације.</p>
<p>X ПРЕДЛОГ:</p>
<p>На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:</p>

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 др Владимира Видовића, под називом: Значај одређивања андрогених рецептора у одговору на хормонску терапију код естроген рецептор позитивних пацијената са карциномом дојке прихвати, а кандидату одобри одбрана.

датум: 14.02.2020 год.

Доц. др Биљана Кукић

Доц. др Лазар Поповић

Проф. др Бранимир Гудурић

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