

**MEDICINSKI
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb
81000 PODGORICA
CRNA GORA
Tel: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/medf
E-mail: infomedf@ac.me



**MEDICAL
FACULTY**

Address: Krusevac bb
81000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/medf
E-mail: infomedf@ac.me

Broj: 1123/8-1
Podgorica, 30.08.2021. godine

**Univerzitet Crne Gore
Odbor za doktorske studije**

Poštovani,

U prilogu akta dostavljamo Odluku Vijeća Medicinskog fakulteta sa elektronske sjednice održane 22-23.07.2021. godine i obrazac D3 sa propratnom dokumentacijom za kandidata dr med Nikoletu Sjekloća, na dalje postupanje.

S poštovanjem.

**MEDICINSKI FAKULTET
D E K A N**
Prof. dr Miodrag Radunović

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 1123/8
Podgorica, 23.07.2021. godine

Na osnovu člana 64 Statuta Univerziteta Crne Gore a u skladu sa članom 43 i 55 Pravila doktorskih studija, Vijeće Medicinskog fakulteta, na elektronskoj sjednici održanoj dana 22-23.07.2021. godine, donijelo je

ODLUKU

I Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu doktorske disertacije pod nazivom: **“Prognostički značaj IMP3 i uticaj na preživljavanje kod pacijentkinja sa trostruko negativnim karcinomom dojke”**, kandidata dr med Sjekloća Nikoleta.

II Predlaže se Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvati doktorsku disertaciju pod nazivom **“Prognostički značaj IMP3 i uticaj na preživljavanje kod pacijentkinja sa trostruko negativnim karcinomom dojke”** kandidata dr med Nikoleta Sjekloća, i imenuje Komisiju za odbranu doktorske disertacije, u sastavu:

- **Prof. dr Filip Vukmirović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - predsjednik
- **Prof. dr Snježana Tomić**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu –mentor-član
- Prof. dr Vladimir Todorović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - član

Obrazloženje

U skladu sa članom 42 Pravila doktorskih studija, doktorska disertacija pod nazivom **“Prognostički značaj IMP3 i uticaj na preživljavanje kod pacijentkinja sa trostruko negativnim karcinomom dojke”** kandidata dr med Nikoleta Sjekloća, i Izvještaj Komisije za ocjenu doktorske disertacije, dostavljeni su Biblioteci Univerziteta Crne Gore 25.05.2021. godine. Obavještenje o tome objavljeno je na web stranici i na oglasnoj tabli Medicinskog fakulteta kao i u dnevnim novinama „Pobjeda“ dana 26.05.2021. godine. Vijeće Medicinskog fakulteta je po isteku roka od 30 dana razmatralo Izvještaj i konstatovalo da nije bilo primjedbi, te predlaže Senatu Univerziteta Crne Gore, da prihvati doktorsku disertaciju pod nazivom **“Prognostički značaj IMP3 i uticaj na preživljavanje kod pacijentkinja sa trostruko negativnim karcinomom dojke”** kandidata dr med Nikoleta Sjekloća, i imenuje Komisiju za odbranu iste.

Shodno navedenom, odlučeno je kao u dispozitivu ove odluke.

**VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA**
PREDSJEDAVAJUĆI
Prof. dr Miodrag Radunović, dekan

Dostavljeno:
-Centru za doktorske studije
-Senatu UCG
-dosije
-a/a Vijeća

OCJENA DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU		
Titula, ime i prezime	dr Nikoleta Sjekloća	
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, Podgorica	
Studijski program	Doktorske studije	
Broj indeksa	3/11	
MENTOR/MENTORI		
Prvi mentor	Prof. Dr Snježana Tomić	Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Hrvatska
Drugi mentor	/	/
KOMISIJA ZA OCJENU DOKTORSKE DISERTACIJE		
Prof. Dr Filip Vukmirović	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore	
Prof Dr Snježana Tomić	Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Hrvatska	
Prof Dr Vladimir Todorović	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore	
Datum značajni za ocjenu doktorske disertacije		
Doktorska disertacija i Izvještaj Komisije dostavljen Biblioteci UCG	25.05.2021.	
Javnost informisana (dnevne novine) da su Doktorska disertacija i Izvještaj Komisije dati na uvid	26.05.2021.	
Sjednica Senata na kojoj je izvršeno imenovanje komisije za ocjenu doktorske disertacije	21.04.2021.	
Uvid javnosti		
U predviđenom roku za uvid javnosti je bilo primjedbi?		
OCJENA DOKTORSKE DISERTACIJE		
<p>1. Pregled disertacije (bibliografski podaci o disertaciji i sažetak disertacije)</p> <p>Doktorantkinja Nikoleta Sjekloća objavila je rad pod naslovom: Prognostic value of IMP3 immunohistochemical expression in triple negative breast cancer</p> <p>Sjekloca N, Tomic S, Provic I et al. Prognostic value of IMP3 immunohistochemical expression in triple negative breast cancer .</p> <p>Medicine: February 2020 - Volume 99 - Issue 7 - p e19091 doi: 10.1097/MD.00000000000019091</p> <p>Časopis je citiran u sljedećim bazama podataka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Web of Science • SSCI • MEDLINE • PubMed • PubMed Central • Europe PMC • Directory of Open Access Journals (DOAJ) 		

- ISI Journal Citation Reports

- Ovid

2. Vrednovanje disertacije

2.1. Problem

Trostruko negativni karcinom dojke (TNBC), kao kliničko-patološki entitet, od 2005. godine do danas se pominje u više od 600 publikacija.

Studije su pokazale da trostruko negativni karcinomi dojke čine 12 - 17% svih karcinoma dojke. To je heterogena grupa tumora koja se povezuje sa agresivnijim kliničkim tokom. Češće metastaziraju hematogenim putem u pluća i mozak, dok su metastaze u lokoregionalne limfne čvorove rjeđe u poređenju sa ostalim tumorima dojke. Uprkos dobrom inicijalnom odgovoru na neoadjuvantnu hemioterapiju, pacijentkinje sa ovim tipom tumora imaju visočiju stopu udaljenih metastaza i ultimativno lošiju prognozu. Manje od 30% pacijentkinja sa metastatskim TNBC živi 5 godina i kod svih je uzrok smrti osnovna bolest, uprkos primijenjenoj adjuvantnoj hemioterapiji koja je danas i osnova liječenja ovih pacijentkinja. U brojnim studijama TNBC su pokazali udruženost sa lošijim ukupnim preživljavanjem (OS) i preživljavanjem bez znakova progresije bolesti (DFS) u poređenju sa ostalim tipovima karcinoma dojke.

U cilju predviđanja ishoda ove bolesti kao i stepena rizika od pojave recidiva i odgovora na primijenjenu terapiju u upotrebi su prognostički i prediktivni faktori. U literaturi je opisan veliki broj prognostičkih faktora koji uticu na dužinu preživljavanja pacijentkinja operisanih od karcinoma dojke. Uobičajeno se u rutinskoj praksi koriste klasični prognostički faktori koji se temelje na karakteristikama tumora i uključuju: veličinu tumora, histološki tip, stepen diferenciranosti (gradus), limfovaskularnu invaziju, udio neinvazivne komponente, status limfnih čvorova, te stadijum proširenosti bolesti. Prediktivni faktori služe za procjenu odgovora tumora na određene vrste liječenja. Najznačajniji prediktivni faktori koji se koriste u rutinskoj praksi su: estrogenski (ER) i progesteronski receptori (PR), HER2 status i Ki-67 proliferacijski indeks.

Usljed specifične prirode ove bolesti i loše prognoze, kao i ograničenosti prognostičkog i prediktivnog značaja postojećih markera kod TNBC, postoji velika potreba za boljim razumijevanjem molekularne osnove ovih tumora i pronalaženjem novih, specifičnih molekularnih markera koji bi imali prognostički i prediktivni značaj, te potencijalno pomogli u pronalaženju efikasnijih metoda liječenja pacijentkinja sa TNBC.

U svom istraživanju, kandidatkinja se odlučila za praćenje prognostičke značajnosti stepena ekspresiranosti biomarkera IMP3 (Insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3), na pokazatelje preživljavanja kod pacijentkinja sa TNBC, i to na preživljavanje bez progresije bolesti (DFS) i ukupno preživljavanje (OS).

IMP3 (Insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3) je pripadnik porodice insulinu sličnih faktora rasta tipa II (IGF2) koji ima ključnu ulogu u prenošenju i stabilizaciji mRNK, ćelijskom rastu i migraciji tokom embriogeneze. IMP3 protein funkcioniše kao kontrolor procesa translacije na nivou mRNK. Dosadašnja istraživanja su pokazala da je ekspresija IMP3 negativna u zdravim zrelim tkivima, a pozitivna u zloćudnim tumorima debelog crijeva, bubrega, mokraćne bešike, duktalnom adenokarcinomu pankreasa, karcinomu želuca, nesitnoćelijskom karcinomu pluća, melanomu, karcinomu štitaste žlijezde, osteosarkomu i konačno karcinomu dojke. Takođe, povećana je ekspresija IMP3 povezana sa agresivnim ponašanjem tumora, uznapredovalim kliničkim stadijumom bolesti, nalazom udaljenih metastaza i kraćim ukupnim preživljavanjem.

Opšte je važeći stav da su klasični prognostički faktori za karcinom dojke (veća dimenzija tumora, viši gradus i nalaz vaskularne invazije) pokazatelji loše prognoze tumora. U vezi sa time, u doktorskoj disertaciji kandidatkinja je pokazala da visok stepen IMP3 ispoljenosti kod pacijentkinja sa trostruko negativnim karcinomom dojke statistički značajno korelira sa nekim od prognostičkih faktora koji su udruženi sa lošom prognozom i to sa: veličinom tumora, kliničkim stadijumom bolesti i bazalnom morfolgijom tumora.

Istraživanje koje je kandidatkinja sprovela dokazalo je da je povećana ekspresija IMP3, biomarkera kojeg je ispitivala u ovoj studiji, bila udružena sa lošijim preživljavanjem bez progresije bolesti (DFS) i ukupnim preživljavanjem (OS). Preživljavanje bez progresije bolesti (DFS) i ukupno preživljavanje (OS) u ovoj studiji, bilo je duže kod pacijentkinja koje su imale karcinom sljedećih karakteristika: niži klinički stadijum, odsustvo bazalne morfologije, te odsustna ili slabo izražena ekspresija IMP3.

Ovo istraživanje ima posban značaj jer pronalaženje IMP3 proteina kao novog prognostički značajnog molekularnog markera otvara vrata za nova istraživanja ka pronalaženju terapija koje bi ciljanim djelovanjem na IMP3 mogle produžiti preživljavanje i poboljšati prognozu kod pacijentkinja sa TNBC.

U ovom istraživanju kandidatkinja je koristila obimnu, savremenu i aktuelnu literaturu na temu trostruko negativnog karcinoma dojke, osvrćući se i poredeći rezultate svog istraživanja sa rezultatima istraživanja pomenutog molekularnog markera kod drugih tipova solidnih tumora. U oblasti trostruko negativnog karcinoma dojke dosadašnja istraživanja IMP3 molekularnog markera su veoma ograničena.

Kandidatkinja je u toku istraživačkog rada ponudila originalni metodološki koncept, na osnovu kojeg su reflektovana argumetovana, statistički i naučno podkrijepljena rješenja za istraživački problem na kojem je zasnovana disertacija.

2.2. Ciljevi i hipoteze disertacije

U skladu sa tematikom objašnjenom u uvodu teze, ciljevi istraživanja sprovedenog kao predmet doktorske disertacije podrazumijevaju, na ispitanim uzorcima trostruko negativnih karcinoma dojke odrediti:

1. povezanost prognostičkih faktora: kliničkih (veličina tumora), demografskih (dob) i patohistoloških (histološki tip, stepen diferencijacije, nalaz vaskularne invazije) i imunohistohemijskog nivoa IMP3 proteina, sa dužinom ukupnog preživljavanja i preživljavanja bez znakova progresije bolesti.

2. značaj imunohistohemijskog nivoa IMP3 proteina kod trostruko negativnih karcinoma dojke, kao prognostičkog pokazatelja.

Pomenuti ciljevi temelje se na na nizu hipoteza:

- Analizom potencijala IMP3 kao prognostičkog faktora, kandidatkinja je predvidjela da će rezultati njenog istraživanja omogućiti razdvajanje ove grupe tumora u prognostički različite podgrupe, na osnovu morfoloških i imunohistohemijskih karakteristika.

- Takođe, da će pacijentkinje sa TNBC u oko 35% slučajeva pokazati povećanu ekspresiju IMP3.

- Kandidatkinja je predvidjela da će povećana ekspresija IMP3 kod naših pacijentkinja biti češća kod pacijentkinja sa bazalnim imunofenotipom karcinoma dojke, kod pacijentkinja sa nižim stepenom diferencijacije tumora, te povećanom vaskularnom invazijom.

- Takođe, predviđeno je da će povećana ekspresija IMP3 kod TNBC u ovom istraživanju biti povezana sa kraćim ukupnim preživljavanjem i preživljavanjem do progresije bolesti, odnosno, da je IMP3 negativan prognostički pokazatelj kod pacijentkinja sa trostruko negativnim karcinomom dojke.

- U skladu sa prethodnim hipotezama, kandidatkinja je predvidjela će rezultati ovog istraživanja obezbijediti dokaz da je IMP3 bitan prediktivni faktor koji određuje prognozu kod ovih tumora.

2.3. Bitne metode koje su primijenjene u disertaciji i njihovu primjerenost. Ako je primjenjena nova ili dopunjena metoda, opišite šta je novo.

U doktorsku disertaciju uključene su sve bolesnice oboljele od karcinoma dojke koje su operisane na Klinici za kirurgiju KBC Split, u periodu od 01.01.2003. – 31.12.2009. godine, čiji je operativni materijal analiziran u Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju i postavljena dijagnoza karcinoma dojke sa trostruko negativnim imunofenotipom.

Kao izvor podataka korišćena je medicinska dokumentacija (istorije bolesti bolesnica), klinički podaci o starosnoj dobi bolesnica, datumu operacije, kliničkom stadijumu bolesti, primijenjenom hirurškom i onkološkom liječenju, toku bolesti (pojavi recidiva, metastaza i dužini perioda bez znakova progresije bolesti), te klinički ishod bolesti.

Pregledana su arhivirana patohistološka stakala, određen histološki tip tumora, stepen diferencijacije, prisustvo bazalne morfologije, postojanje vaskularne invazije, provjerena je i po potrebi ponovo određena ekspresija estrogenskih i progesteronskih receptora, te HER2/neu status. Reprezentativni rezovi tumorskog tkiva naknadno su bojani primjenom imunohistohemijske LSAB metode, prema standardnom protokolu, u Laboratoriji za imunohistokemiju Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split. Uzorci tumora za analizu dobijeni su 3-5 μ rezovima arhiviranih parafinskih blokova, te bojani standardnom metodom hemalaun-cozjin i imunohistohemijski, primjenom antitijela na IMP3 protein (DAKO, Glostrup, Danska) u razređenju 1:150.

Od statističkih analiza za određivanje značajnosti razlike kvantitativnih varijabli: starost (godine), veličina tumora (u cm) u odnosu na ekspresiju IMP3 proteina korišćen je t - test, dok je za određivanje značajnosti razlike kvalitativnih varijabli (histološki tip, stepen diferencijacije, nalaz vaskularne invazije) u odnosu na ekspresiju IMP3 proteina korišćen hi-kvadrat test.

Za ispitivanje povezanosti svih pomenutih varijabli sa ekspresijom IMP3 korišćen je metoda logističke regresije. U analizi preživljavanja prema svim varijablama korišćena je Kaplan-Meierova metoda i log-rank test. Uticaj ispitivanih varijabli na preživljenje i relativni rizik smrtnog ishoda i povratka bolesti analiziran je Coxovom uninominalnom i multinominalnom analizom.

Zaključivanje o statističkim hipotezama u ovom radu sprovedeno je na nivou značajnosti $p \leq 0.05$.

2.4. Rezultati disertacije i njihovo tumačenje

U ispitivanom uzorku pacijentkinja sa TNBC u ovom istraživanju prosječna starost izražena medijanom iznosila je 57.5, sa rasponom od 32 do 97 godina. Prosječna veličina tumora izražena medijanom iznosila je $Mdn=2.5$ sm. Najčešći histološki tip TNBC bio NOS tj. invazivni karcinom bez posebne oznake 83.9%. Najčešći klinički stadijum bio je IIA (30.5%), dok je najrjeđi bio IIIB (3.4%). Prisustvo bazalne morfologije uočeno je kod 46.6% ispitanica. Kod 80.5%, tumori su bili slabo diferentovani. Prisustvo vaskularne invazije bilo je izraženo kod 33.9% pacijentkinja.

Istraživanje je pokazalo da se IMP3 biomarker povećano eksprimira u tkivima trostruko negativnih karcinoma dojke u 35.6% ispitanica.

Ispitivanje je pokazalo da je prosječna veličina tumora statistički značajno veća kod IMP3 pozitivnih tumora. Takođe, na osnovu rezultata ovog istraživanja klinički stadijum bolesti bio je statistički značajno povezan sa IMP3 pozitivnošću, naročito u slučaju prisustva bazalne morfologije.

Na osnovu rezultata ovog istraživanja IMP3 pozitivnost tumora, veličina tumora, viši klinički stadijum bolesti, naročito prisustvo bazalne morfologije bili su statistički značajno povezani sa kraćim preživljavanjem bez progresije bolesti (PFS).

Takođe, rezultati ovog istraživanja su pokazali da je dužina ukupnog preživljavanja kod pacijentkinja (OS) sa trostruko negativnim karcinomom dojke bila duža kod pacijentkinja koje karakteriše: starosna dob <52 godine, niži klinički stadijum bolesti, odsutna bazalna morfologija, negativna ekspresija IMP3.

Pacijentkinje čiji je tumor pokazao ekspresiju IMP3 imale su 7.68 puta veći rizik od progresije bolesti u odnosu na pacijentkinje sa IMP3 negativnim tumorom. Ukoliko je IMP3 biomarker bio

negativan u tumoru, rizik za smrtni ishod je 6.36 puta manji, kada je u pitanju ukupno preživljenje (OS).

2.5. Zaključci (usaglašenost sa rezultatima i logično izvedeno tumačenje)

Ovo istraživanje je pokazalo da se IMP3 biomarker povećano eksprimira u tkivima trostruko negativnih karcinoma dojke (35.6%), što je u saglasnosti sa do danas objavljenim radovima kod TNBC.

Istraživanje je dokazalo da IMP3 biomarker ima prognostički značaj kod trostruko negativnih karcinoma dojke koji značajno utiče na prognozu ovih tumora, te da je povezan sa sveukupno lošijom prognozom (kraćim preživljavanjem bez progresije bolesti – DFS i kraćim ukupnim preživljavanjem – OS) u odnosu na IMP3 negativne karcinome dojke. Do danas objavljeni radovi na ovu temu nijesu obezbijedili dokaz o uticaju IMP3 na parametre preživljavanja kod TNBC.

Istraživanje je dokazalo da je IMP3 pozitivani trostruko negativn karcinom dojke češće udružen sa većim dimenzijama tumora, višim kliničkim stadijumom bolesti i bazalnom morfoloijom, te kraćim preživljavanjem bez progresije bolesti (DFS) i kraćim ukupnim preživljavanjem (OS).

Prema rezultatima ovog istraživanje, nepovoljnijoj prognozi i kraćem preživljavanju ovih tumora doprinosi viši klinički stadijum bolesti i veće dimenzije tumora (veći od 2.5cm). Ovi tumori imaju 2.6 puta kraće ukupno preživljavanje u odnosu na IMP3 negativne tumore, čemu može dodatno doprinijeti veća dimenzija tumora (preko 2.5 cm).

Ovakvi zaključci istraživanja obezbjeđuju mogućnost podjele trostruko negativnih karcinoma dojke na IMP3 negativne i IMP3 pozitivne na osnovu različite prognoze. U vezi sa dobijenim rezultatima IMP3 predstavlja novi prognostički marker za TNBC. Ovime se otvara mogućnost za dalja istraživanja, sa ciljem pronalaženja ciljanih terapijskih agenasa koji bi djelovanjem na IMP3 ograničili ili onemogućili progresiju ove bolesti i unaprijedili prognozu kod pacijentkinja sa TNBC.

3. Konačna ocjena disertacije

3.1. Usaglašenost sa obrazloženjem teme

Doktorska disertacija kandidatkinje dr Nikolette Sjekloće je usaglašena sa studioznim obrazloženjem teme.

3.2. Mogućnost ponovljivosti

Ponovljivost rezultata dobijenih u ovoj disertaciji je izvodljiva u kliničkoj praksi, primjenom opisanog metodološkog koncepta u disertaciji.

3.3. Buduća istraživanja

Ova doktorska disertacija ukazuje da je IMP3 novi prognostički značajan molekularni marker za TNBC, čija je povećana ekspresija kod ovih tumora statistički značajno povezana sa kraćim preživljavanjem bez progresije bolesti i ukupnim preživljavanjem, odnosno sa lošijom prognozom za pacijentkinje sa TNBC. Takođe, rezultati ove doktorske disertacije omogućavaju podjelu TNBC prema prognozi na IMP3 pozitivne sa lošijom prognozom i IMP3 negativne sa boljom prognozom.

U skladu sa navedenim, buduća istraživanja mogu biti usmjerena na pronalaženje ciljanih terapija koje bi ciljanem IMP3 molekularnog markera i uništavanjem tumorskih ćelija koje ekspimiraju ovaj molekularni marker unaprijedile preživljavanje i poboljšale ukupnu prognozu kod pacijetkinja sa TNBC.

3.4. Ograničenja disertacije i njihov uticaj na vrijednost disertacije

Ograničenje ove disertacije ogleda se u specifičnosti uzorka koji je sadržao 80% slabo diferentovanih tumora, 20% srednje diierentovanih tumora, dok ni jedan uzorak nije bio dobro

diferentovan. Jednako tako većina je tumora (83,9%) stala u kategoriju inavzivnih karcinoma NOS. Stoga u sprovedenom istraživanju histološki gradus i histološki podtip tumora nisu pokazali statistički značajnu korelaciju sa IMP3 ispoljenošću. Obzirom na ograničen udio tumora drugih histoloških tipova i srednjeg i dobrog stepena diferentovanosti, nije se mogla procijeniti uloga IMP3 ispoljenosti u ovim podskupinama.

Originalni naučni doprinos

Rezultati ove doktorske disertacije potvrđuju da je trostruko negativni karcinom dojke heterogena bolest čija agresivna priroda, ograničen odgovor na standardne hemioterapijske opcije liječenja i loša prognoza, počivaju na heterogenosti molekularne prirode ove bolesti. Ova doktorska disertacija potvrđuje da su klasični prognostički faktori nedovoljni za određivanje prognoze ovog tipa karcinoma dojke. Takođe, da molekularni markeri tipični za ostale tipove karcinom dojke, nijesu osjetljive mete za ciljano antikancersko liječenje ovih tumora, tj. da pacijentkinje sa trostruko negativnim karcinom dojke neće imati koristi od do danas poznatih ciljanih antikancerskih terapija. Kao rezultat navedenog, ova disertacija potvrđuje da su potrebni novi molekularni markeri, sa boljim prognostičkim značajem koji bi mogli poslužiti kao mete za nove antikancerske terapije i unaprijeđenje liječenja ovih tumora.

U skladu sa navedenim, ova doktorska disertacija donosi nova saznanja u oblasti molekularne prirode trostruko negativnih karcinoma dojke, definišući novi, molekularni marker IMP3 koji se povećano eksprimira kod ove bolesti.

Ova disertacija takođe donosi nova saznanja o prognostičkom značaju IMP3 kao novog molekularnog markera kod TNBC, dokazuje da IMP3 ima prognostički značaj kod ovih tumora, tj. da je ispoljenost IMP3 povezana sa kraćim preživljavanjem bez progresije bolesti i kraćim ukupnim preživljavanjem kod pacijentkinja sa ovim tipom karcinoma dojke.

Takođe, rezultati ove doktorske disertacije po prv put utvrđuju korelaciju IMP3 kao novog molekularnog markera sa postojećim, klasičnim prognostičkim faktorima kod ove bolesti. Ovo istraživanje pokazuje da statistički značajnu korelaciju IMP3 pozitivnosti sa veličinom tumora i kliničkim stadijumom bolesti.

Posebni naučni značaj ovog istraživanja ogleda se i u donošenju nove podjele TNBC. Naime, na osnovu rezultata ovog istraživanja TNBC se mogu podijeliti na IMP3 pozitivne tumore i IMP3 negativne tumore prema prognozi, gdje IMP3 pozitivne tumore karakterišu veće dimenzije tumora, viši klinički stadijum bolesti i ultimativno lošija prognoza.

Poseban značaj ovog istraživanja ogleda se u primjenljivosti u rutinskoj kliničkoj praksi. Metodologija određivanja IMP3 koju je kandidatkinja koristila u ovom istraživanju apsolutno je primjenljiva u rutinskoj praksi patologa, zahvaljujući činjenici da je metoda jeftina i zasniva se na metodologiji koja je dio svakodnevne rutinske prakse u rada patologa.

Nova podjela trostruko negativnih karcinoma dojke uz saznanje prognostičke značajnosti IMP3 predstavljaju značajan naučni doprinos ovog istraživanja i osnovu za dalja istraživanja u cilju pronalazjenja efikasnih terapijskih opcija koje bi ciljanjem ovog molekularnog markera omogućile bolje preživljavanje i prognozu pacijentkinjama sa trostruko negativnim karcinom dojke.

Apsolutna potvrda svih hipoteza rezultatima ovog istraživanja dokazuju njegovu opravdanost, svrsishodnost i primjenljivost u svakodnevnoj rutinskoj kliničkoj praksi.

Mišljenje i prijedlog komisije

Komisija za ocjenu doktorske disertacije kandidatkinje dr Nikolette Sjekloće pod nazivom „Prognostički značaj IMP3 i uticaj na preživljavanje kod pacijentkinja sa trostruko negativnim karcinomom dojke”, smatra da disertacija predstavlja samostalno, originalno, veoma kompleksno i savremeno istraživanje.

Imajući u vidu da predmetna oblast ove doktorske disertacije do sada nije istraživana u Crnoj Gori, kao ni u širem regionu, smatramo da je kandidatkinja postavljenu problem istraživanja proučila sistematično, primjenom adekvatnih naučnih metoda. Smatramo da su dobijeni rezultati izloženi logičnim slijedom, precizno statistički obrađeni, protumačeni i interpretirani u skladu sa postavljenim hipotezama i ciljevima istraživanja, a u odnosu na dosadašnja naučna dostignuća u ovoj oblasti.

Rezultati ovog istraživanja, predstavljaju originalni naučni i stručni doprinos, omogućavaju proširenje znanja iz do sada nedovoljno istražene oblasti patologije trostruko negativnih karcinoma dojke i apsolutno su primjenljivi u rutinskoj kliničkoj praksi.

Naučni zaključci u ovoj disertaciji su vješto sistematizovani i apsolutno odgovaraju na naučna pitanja koja su bila osnov za sprovođenje ovog istraživanja. Takođe, rezultati i zaključci ovog istraživanja apsolutno potvrđuju sve hipoteze postavljene na početku ovog istraživanja.

Imajući u vidu sve navedeno, Komisija daje visoku ocjenu doktorskoj disertaciji pod nazivom „Prognostički značaj IMP3 i uticaj na preživljavanje kod pacijentkinja sa trostruko negativnim karcinomom dojke“, kandidatkinje dr Nikolette Sjekloće i predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta Crne Gore da istu prihvati, kao i da predloži Senatu Univerziteta Crne Gore da imenuje Komisiju za odbranu ove doktorske disertacije, a da nakon sprovedene procedure na organima Univerziteta Crne Gore zakaže javnu odbranu.

Izdvojeno mišljenje

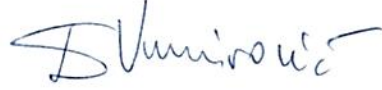


(popuniti ukoliko neki član komisije ima izdvojeno mišljenje)

Ime i prezime

Napomena

(popuniti po potrebi)

KOMISIJA ZA OCJENU DOKTORSKE DISERTACIJE

Prof. Dr Filip Vukmirović 	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore	Patologija
Prof Dr Snježana Tomić 	Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Hrvatska	Patologija
Prof Dr Vladimir Todorović 	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore	Onkologija

Datum i ovjera (pečat i potpis odgovorne osobe)

U Podgorici,
 (navesti datum)
 23.07.2021.



VIJEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA I SENATU UNIVERZITETA CRNE GORE

Predmet:

Ocjena doktorske disertacije kandidatkinje dr Nikolette Sjekloće

Senat Univerziteta Crne Gore je na elektronskoj sjednici održanoj 21.04.2021. godine prihvatio prijedlog Vijeća Medicinskog fakulteta broj 270/15 od 10.02.2021. godine i donio Odluku broj 03-364/2 o ispunjenosti uslova iz Člana 38 Pravila doktorskih studija kojom nas je imenovao za članove Komisije za ocjenu doktorske disertacije pod nazivom "Prognostički značaj IMP3 i uticaj na preživljavanje kod pacijentkinja sa trostruko negativnim karcinomom dojke" kandidatkinje dr Nikolette Sjekloće.

Nakon detaljnog izučavanja priložene doktorske disertacije, podnosimo sljedeći

IZVJEŠTAJ

1. Pregled disertacije

Doktorska disertacija "Prognostički značaj IMP3 i uticaj na preživljavanje kod pacijentkinja sa trostruko negativnim karcinomom dojke" kandidatkinje dr Nikolette Sjekloće izložena je kroz 7 poglavlja. Disertacija ima 186 strana, 21 grafikon, 14 tabela i 8 slika. Doktorska disertacija ima sljedeću strukturu: uvod, ciljevi istraživanja i hipoteza, materijal i metode, rezultati istraživanja, diskusija, zaključci i literatura.

2. Vrednovanje disertacije

2.1. Problem

Trostruko negativni karcinom dojke (TNBC), kao kliničko-patološki entitet, od 2005. godine do danas se pominje u više od 600 publikacija.

Studije su pokazale da trostruko negativni karcinomi dojke čine 12 - 17% svih karcinoma dojke. To je heterogena grupa tumora koja se povezuje sa agresivnijim kliničkim tokom. Češće metastaziraju hematogenim putem u pluća i mozak, dok su metastaze u

lokoregionalne limfne čvorove rjeđe u poređenju sa ostalim tumorima dojke. Uprkos dobrom inicijalnom odgovoru na neoadjuvantnu hemioterapiju, pacijentkinje sa ovim tipom tumora imaju visočiju stopu udaljenih metastaza i ultimativno lošiju prognozu. Manje od 30% pacijentkinja sa metastatskim TNBC živi 5 godina i kod svih je uzrok smrti osnovna bolest, uprkos primijenjenoj adjuvantnoj hemioterapiji koja je danas i osnova liječenja ovih pacijentkinja. U brojnim studijama TNBC su pokazali udruženost sa lošijim ukupnim preživljavanjem (OS) i preživljavanjem bez znakova progresije bolesti (DFS) u poređenju sa ostalim tipovima karcinoma dojke.

U cilju predviđanja ishoda ove bolesti kao i stepena rizika od pojave recidiva i odgovora na primijenjenu terapiju u upotrebi su prognostički i prediktivni faktori. U literaturi je opisan veliki broj prognostičkih faktora koji utiču na dužinu preživljavanja pacijentkinja operisanih od karcinoma dojke. Uobičajeno se u rutinskoj praksi koriste klasični prognostički faktori koji se temelje se na karakteristikama tumora i uključuju: veličinu tumora, histološki tip, stepen diferenciranosti (gradus), limfovaskularnu invaziju, udio neinvazivne komponente, status limfnih čvorova, te stadijum proširenosti bolesti. Prediktivni faktori služe za procjenu odgovora tumora na određene vrste liječenja. Najznačajniji prediktivni faktori koji se koriste u rutinskoj praksi su : estrogenski (ER) i progesteronski receptori (PR), HER2 status i Ki-67 proliferacijski indeks.

Usljed specifične prirode ove bolesti i loše prognoze, kao i ograničenosti prognostičkog i prediktivnog značaja postojećih markera kod TNBC, postoji velika potreba za boljim razumijevanjem molekularne osnove ovih tumora i pronalaženjem novih, specifičnih molekularnih markera koji bi imali prognostički i prediktivni značaj, te potencijalno pomogli u pronalaženju efikasnijih metoda liječenja pacijentkinja sa TNBC.

U svom istraživanju, kandidatkinja se odlučila za praćenje prognostičke značajnosti stepena eksprimiranosti biomarkera IMP3 (Insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3), na pokazatelje preživljavanja kod pacijentkinja sa TNBC, i to na preživljavanje bez progresije bolesti (DFS) i ukupno preživljavanje (OS).

IMP3 (Insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3) je pripadnik porodice insulinu sličnih faktora rasta tipa II (IGF2) koji ima ključnu ulogu u prenošenju i stabilizaciji mRNK, ćelijskom rastu i migraciji tokom embriogeneze. IMP3 protein funkcioniše kao kontrolor procesa translacije na nivou mRNK. Dosadašnja istraživanja su pokazala da je ekspresija IMP3 negativna u zdravim zrelim tkivima, a pozitivna u zloćudnim tumorima debelog crijeva, bubrega, mokraćne bešike, duktalnom adenokarcinomu pankreasa, karcinomu želuca, nesitnoćelijskom karcinomu pluća, melanomu, karcinomu štitaste žlijezde, osteosarkomu i konačno karcinomu dojke. Takođe, povećana je ekspresija IMP3 povezana sa agresivnim ponašanjem tumora, uznapredovalim kliničkim stadijumom bolesti, nalazom udaljenih metastaza i kraćim ukupnim preživljavanjem.

Opšte je važeći stav da su klasični prognostički faktori za karcinom dojke (veća dimenzija tumora, viši gradus i nalaz vaskularne invazije) pokazatelji loše prognoze tumora. U vezi sa time, u doktorskoj disertaciji kandidatkinja je pokazala da visok stepen IMP3 ispoljenosti kod pacijentkinja sa trostruko negativnim karcinomom dojke statistički značajno korelira sa nekim od prognostičkih faktora koji su udruženi sa lošom prognozom i to sa: veličinom tumora, kliničkim stadijumom bolesti i bazalnom morfologijom tumora.

Istraživanje koje je kandidatkinja sproveda dokazalo je da je povećana ekspresija IMP3, biomarkera kojeg je ispitivala u ovoj studiji, bila udružena sa lošijim preživljavanjem bez progresije bolesti (DFS) i ukupnim preživljavanjem (OS). Preživljavanje bez progresije bolesti (DFS) i ukupno preživljavanje (OS) u ovoj studiji, bilo je duže kod pacijentkinja koje su imale karcinom sljedećih karakteristika: niži klinički stadijum, odsustvo bazalne morfologije, te odsustva ili slabo izražena ekspresija IMP3.

Ovo istraživanje ima posban značaj jer pronalaženje IMP3 proteina kao novog prognostički značajnog molekularnog markera otvara vrata za nova istraživanja ka pronalaženju terapija koje bi ciljanim djelovanjem na IMP3 mogle produžiti preživljavanje i poboljšati prognozu kod pacijentkinja sa TNBC.

U ovom istraživanju kandidatkinja je koristila obimnu, savremenu i aktuelnu literaturu na temu trostruko negativnog karcinoma dojke, osvrćući se i poredeći rezultate svog istraživanja sa rezultatima istraživanja pomenutog molekularnog markera kod drugih tipova solidnih tumora. U oblasti trostruko negativnog karcinoma dojke dosadašnja istraživanja IMP3 molekularnog markera su veoma ograničena.

Kandidatkinja je u toku istraživačkog rada ponudila originalni metodološki koncept, na osnovu kojeg su reflektovana argumetovana, statistički i naučno podkrijepljena rješenja za istraživački problem na kojem je zasnovana disertacija.

2.2. Ciljevi disertacije:

U skladu sa tematikom objašnjenom u uvodu teze, ciljevi istraživanja sprovedenog kao predmet doktorske disertacije podrazumijevaju, na ispitanim uzorcima trostruko negativnih karcinoma dojke odrediti:

1. povezanost prognostičkih faktora: kliničkih (veličina tumora), demografskih (dob) i patohistoloških (histološki tip, stepen diferencijacije, nalaz vaskularne invazije) i imunohistohemijskog nivoa IMP3 proteina, sa dužinom ukupnog preživljavanja i preživljavanja bez znakova progresije bolesti.
2. značaj imunohistohemijskog nivoa IMP3 proteina kod trostruko negativnih karcinoma dojke, kao prognostičkog pokazatelja.

Pomenuti ciljevi temelje se na na nizu hipoteza:

- Analizom potencijala IMP3 kao prognostičkog faktora, kandidatkinja je predvidjela da će rezultati njenog istraživanja omogućiti razdvajanje ove grupe tumora u prognostički različite podgrupe, na osnovu morfoloških i imunohistochemijskih karakteristika.
- Takođe, da će pacijentkinje sa TNBC u oko 35% slučajeva pokazati povećanu ekspresiju IMP3.
- Kandidatkinja je predvidjela da će povećana ekspresija IMP3 kod naših pacijentkinja biti češća kod pacijentkinja sa bazalnim imunofenotipom karcinoma dojke, kod pacijentkinja sa nižim stepenom diferencijacije tumora, te povećanom vaskularnom invazijom.
- Takođe, predviđeno je da će povećana ekspresija IMP3 kod TNBC u ovom istraživanju biti povezana sa kraćim ukupnim preživljavanjem i preživljavanjem do progresije bolesti, odnosno, da je IMP3 negativan prognostički pokazatelj kod pacijentkinja sa trostruko negativnim karcinomom dojke.
- U skladu sa prethodnim hipotezama, kandidatkinja je predvidjela će rezultati ovog istraživanja obezbijediti dokaz da je IMP3 bitan prediktivni faktor koji određuje prognozu kod ovih tumora.

2.3. Metode koje su primijenjene u disertaciji i njihova primjerenost

U doktorsku disertaciju uključene su sve bolesnice oboljele od karcinoma dojke koje su operisane na Klinici za kirurgiju KBC Split, u periodu od 01.01.2003. – 31.12.2009. godine, čiji je operativni materijal analiziran u Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju i postavljena dijagnoza karcinoma dojke sa trostruko negativnim imunofenotipom.

Kao izvor podataka korišćena je medicinska dokumentacija (istorije bolesti bolesnica), klinički podaci o starosnoj dobi bolesnica, datumu operacije, kliničkom stadijumu bolesti, primijenjenom hirurškom i onkološkom liječenju, toku bolesti (pojavi recidiva, metastaza i dužini perioda bez znakova progresije bolesti), te klinički ishod bolesti.

Pregledana su arhivirana patohistološka stakala, određen histološki tip tumora, stepen diferencijacije, prisustvo bazalne morfologije, postojanje vaskularne invazije, provjerena je i po potrebi ponovo određena ekspresija estrogenskih i progesteronskih receptora, te HER2/neu status. Reprezentativni rezovi tumorskog tkiva naknadno su bojani primjenom imunohistochemijske LSAB metode, prema standardnom protokolu, u Laboratoriji za imunohistokemiju Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split. Uzorci tumora za analizu dobijeni su 3-5 μ rezovima arhiviranih parafinskih blokova, te bojani standardnom metodom hemalaun-eozin i imunohistochemijski, primjenom antitijela na IMP3 protein (DAKO, Glostrup, Danska) u razređenju 1:150.

Od statističkih analiza za određivanje značajnosti razlike kvantitativnih varijabli: starost (godine), veličina tumora (u cm) u odnosu na ekspresiju IMP3 proteina korišćen je t - test, dok je za određivanje značajnosti razlike kvalitativnih varijabli (histološki tip, stepen diferencijacije, nalaz vaskularne invazije) u odnosu na ekspresiju IMP3 proteina korišćen hi-kvadrat test.

Za ispitivanje povezanosti svih pomenutih varijabli sa ekspresijom IMP3 korišćena je metoda logističke regresije. U analizi preživljavanja prema svim varijablama korišćena je Kaplan-Meierova metoda i log-rank test. Uticaj ispitivanih varijabli na preživljenje i relativni rizik smrtnog ishoda i povratka bolesti analiziran je Coxovom uninominalnom i multinominalnom analizom.

Zaključivanje o statističkim hipotezama u ovom radu sprovedeno je na nivou značajnosti $p \leq 0.05$.

2.4. Rezultati disertacije i njihovo tumačenje

U ispitivanom uzorku pacijentkinja sa TNBC u ovom istraživanju prosječna starostna dob izražena medijanom iznosila je 57.5, sa rasponom od 32 do 97 godina. Prosječna veličina tumora izražena medijanom iznosila je 2.5 cm. Najčešći histološki tip TNBC bio NOS tj. invazivni karcinom bez posebne oznake (83.9%). Najčešći klinički stadijum bio je IIA (30.5%), dok je najrjeđi bio IIIB (3.4%). Prisustvo bazalne morfologije uočeno je kod 46.6% ispitanica. Kod 80.5% ispitanica, tumori su bili slabo diferentovani. Prisustvo vaskularne invazije bilo je izraženo kod 33.9% pacijentkinja.

Istraživanje je pokazalo da se IMP3 biomarker povećano eksprimira u tkivima trostruko negativnih karcinoma dojke u 35.6% ispitanica.

Ispitivanje je pokazalo da je prosječna veličina tumora statistički značajno veća kod IMP3 pozitivnih tumora. Takođe, na osnovu rezultata ovog istraživanja klinički stadijum bolesti bio je statistički značajno povezan sa IMP3 pozitivnošću, naročito u slučaju prisustva bazalne morfologije.

Na osnovu rezultata ovog istraživanja IMP3 pozitivnost tumora, veličina tumora, viši klinički stadijum bolesti, naročito prisustvo bazalne morfologije bili su statistički značajno povezani sa kraćim preživljavanjem bez progresije bolesti (PFS).

Takođe, rezultati ovog istraživanja su pokazali da je ukupno preživljavanje (OS) kod pacijentkinja sa trostruko negativnim karcinomom dojke bilo duža kod pacijentkinja koje karakteriše: starostna dob <52 godine, niži klinički stadijum bolesti, odsutna bazalna morfologija, negativna ekspresija IMP3.

Pacijentkinje čiji je tumor pokazao ekspresiju IMP3 imale su 7.68 puta veći rizik od progresije bolesti u odnosu na pacijentkinje sa IMP3 negativnim tumorom. Ukoliko je IMP3

biomarker bio negativan u tumoru, rizik za smrtni ishod je 6.36 puta manji, kada je u pitanju ukupno preživljenje (OS).

2.5. Zaključci

Ovo istraživanje je pokazalo da se IMP3 biomarker povećano eksprimira u tkivima trostruko negativnih karcinoma dojke (35.6%), što je u saglasnosti sa do danas objavljenim radovima kod TNBC.

Istraživanje je dokazalo da IMP3 biomarker ima prognostički značaj kod trostruko negativnih karcinoma dojke koji značajno utiče na prognozu ovih tumora, te da je povezan sa sveukupno lošijom prognozom (kraćim preživljavanjem bez progresije bolesti – DFS i kraćim ukupnim preživljavanjem – OS) u odnosu na IMP3 negativne karcinome dojke. Do danas objavljeni radovi na ovu temu nijesu obezbijedili dokaz o uticaju IMP3 na parametre preživljavanja kod TNBC.

Istraživanje je dokazalo da je IMP3 pozitivani trostruko negativni karcinom dojke češće udružen sa većim dimenzijama tumora, višim kliničkim stadijumom bolesti i bazalnom morfologijom, te kraćim preživljavanjem bez progresije bolesti (DFS) i kraćim ukupnim preživljavanjem (OS).

Prema rezultatima ovog istraživanja, nepovoljnijoj prognozi i kraćem preživljavanju ovih tumora doprinosi viši klinički stadijum bolesti i veće dimenzije tumora (veći od 2.5cm). Ovi tumori imaju 2.6 puta kraće ukupno preživljavanje u odnosu na IMP3 negativne tumore, čemu može dodatno doprinijeti veća dimenzija tumora (preko 2.5 cm).

Ovakvi zaključci istraživanja upućuju na IMP3 kao novi prognostički marker za TNBC. Ovime se otvara mogućnost za dalja istraživanja, sa ciljem pronalaženja ciljanih terapijskih agenasa koji bi djelovanjem na IMP3 ograničili ili onemogućili progresiju ove bolesti i poboljšali prognozu kod pacijentkinja sa TNBC.

3. Konačna ocjena disertacije

3.1. Usaglašenost sa obrazloženjem teme

Doktorska disertacija kandidatkinje dr Nikolette Sjekloće je usaglašena sa studioznim obrazloženjem teme.

3.2. Mogućnost ponovljivosti

Ponovljivost rezultata dobijenih u ovoj disertaciji je izvodljiva u kliničkoj praksi, primjenom opisanog metodološkog koncepta u disertaciji.

3.3. Buduća istraživanja

Ova doktorska disertacija ukazuje da je IMP3 novi prognostički značajan molekularni marker za TNBC, čija je povećana ekspresija kod ovih tumora statistički značajno povezana sa kraćim preživljavanjem bez progresije bolesti i ukupnim preživljavanjem, odnosno sa lošijom prognozom za pacijentkinje sa TNBC.

U skladu sa navedenim, buduća istraživanja mogu biti usmjerena na pronalažeje ciljanih terapija koje bi ciljanjem IMP3 molekularnog markera i uništavanjem tumorskih ćelija koje eksprimiraju ovaj molekularni marker unaprijedile preživljavanje i poboljšale ukupnu prognozu kod pacijentkinja sa TNBC.

3.4. Ograničenja disertacije

Ograničenje ove disertacije ogleda se u specifičnosti uzorka koji je sadržao 80% slabo diferentovanih tumora, 20% srednje diferentovanih tumora, dok ni jedan uzorak nije bio dobro diferentovan. Jednako tako većina je tumora (83,9%) stapdala u kategoriju inavzivnih karcinoma NOS. Stoga u sprovedenom istraživanju histološki gradus i histološki podtip tumora nisu pokazali statistički značajnu korelaciju sa IMP3 ispoljenošću. Obzirom na ograničen udio tumora drugih histoloških tipova i srednjeg i dobrog stepena diferentovanosti, nije se mogla procijeniti uloga IMP3 ispoljenosti u ovim podskupinama.

3.5. Originalni naučni doprinos

Rezultati ove doktorske disertacije potvrđuju da je trostruko negativni karcinom dojke heterogena bolest čija agresivna priroda, ograničen odgovor na standardne hemioterapijske opcije liječenja i loša prognoza, počivaju na heterogenosti molekularne prirode ove bolesti. Ova doktorska disertacija potvrđuje da su klasični prognostički faktori nedovoljni za određivanje prognoze ovog tipa karcinoma dojke. Takođe, da molekularni markeri tipični za ostale tipove karcinom dojke, nijesu osjetljive mete za ciljano antikancersko liječenje ovih tumora, tj. da pacijentkinje sa trostruko negativnim karcinom dojke neće imati koristi od do danas poznatih ciljanih antikancerskih terapija. Kao rezultat navedenog, ova disertacija potvrđuje da su potrebni novi molekularni markeri, sa boljim prognostičkim značajem koji bi mogli poslužiti kao mete za nove antikancerske terapije i unaprjeđenje liječenja ovih tumora.

U skladu sa navedenim, ova doktorska disertacija donosi nova saznanja u oblasti molekularne prirode trostruko negativnih karcinoma dojke, definišući novi, molekularni marker IMP3 koji se povećano eksprimira kod ove bolesti.

Ova disertacija takođe donosi nova saznanja o prognostičkom značaju IMP3 kao novog molekularnog markera kod TNBC, tj. da je ispoljenost IMP3 povezana sa kraćim preživljavanjem bez progresije bolesti i kraćim ukupnim preživljavanjem kod pacijentkinja sa ovim tipom karcinoma dojke.

Takođe, rezultati ove doktorske disertacije po prvi put utvrđuju korelaciju IMP3 kao novog molekularnog markera sa postojećim, klasičnim prognostičkim faktorima kod ove bolesti. Ovo istraživanje pokazuje statistički značajnu korelaciju IMP3 pozitivnosti sa veličinom tumora i kliničkim stadijumom bolesti.

Poseban značaj ovog istraživanja ogleda se u primjenljivosti u rutinskoj kliničkoj praksi. Metodologija određivanja IMP3 koju je kandidatkinja koristila u ovom istraživanju apsolutno je primjenljiva u rutinskoj praksi patologa, zahvaljujući činjenici da je metoda jeftina i zasniiva se na metodologiji koja je dio svakodnevne rutinske prakse u radu patologa.

Uz prognostičku značajnost, naučni doprinos ovog istraživanja otvara mogućnost i za dalja istraživanja u cilju pronalaženja efikasnih terapijskih opcija koje bi ciljanjem IMP3 molekularnog markera omogućile bolje preživljavanje i prognozu pacijentkinjama sa trostruko negativnim karcinom dojke.

Apsolutna potvrda svih hipoteza rezultatima ovog istraživanja dokazuju njegovu opravdanost, svrsishodnost i primjenljivost u svakodnevnoj rutinskoj kliničkoj praksi.

MIŠLJENJE I PRIJEDLOG KOMISIJE

Komisija za ocjenu doktorske disertacije kandidatkinje dr Nikolette Sjekloće pod nazivom „Prognostički značaj IMP3 i uticaj na preživljavanje kod pacijentkinja sa trostruko negativnim karcinomom dojke“, smatra da disertacija predstavlja samostalno, originalno, veoma kompleksno i savremeno istraživanje.

Imajući u vidu da predmetna oblast ove doktorske disertacije do sada nije istraživana u Crnoj Gori, kao ni u širem regionu, smatramo da je kandidatkinja postavljenu problem istraživanja proučila sistematično, primjenom adekvatnih naučnih metoda. Smatramo da su dobijeni rezultati izloženi logičnim slijedom, precizno statistički obrađeni, protumačeni i interpretirani u skladu sa postavljenim hipotezama i ciljevima istraživanja, a u odnosu na dosadašnja naučna dostignuća u ovoj oblasti.

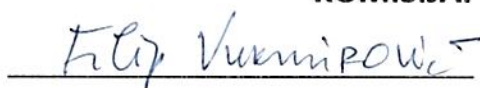
Rezultati ovog istraživanja, predstavljaju originalni naučni i stručni doprinos, omogućavaju proširenje znanja iz do sada nedovoljno istražene oblasti patologije trostruko negativnih karcinoma dojke i apsolutno su primjenljivi u rutinskoj kliničkoj praksi.

Naučni zaključci u ovoj disertaciji su vješto sistematizovani i apsolutno odgovaraju na naučna pitanja koja su bila osnov za sprovođenje ovog istraživanja. Takođe, rezultati i zaključci ovog istraživanja apsolutno potvrđuju sve hipoteze postavljene na početku ovog istraživanja.

Imajući u vidu sve navedeno, Komisija daje visoku ocjenu doktorskoj disertaciji pod nazivom „Prognostički značaj IMP3 i uticaj na preživljavanje kod pacijentkinja sa trostruko negativnim karcinomom dojke“, kandidatkinje dr Nikolette Sjekloće i predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta Crne Gore da istu prihvati, kao i da predloži Senatu Univerziteta Crne Gore da imenuje Komisiju za odbranu ove doktorske disertacije, a da nakon sprovedene procedure na organima Univerziteta Crne Gore zakaže javnu odbranu.

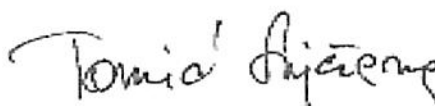
Podgorica, 20.05.2021.godine

KOMISIJA:



Prof. Dr Filip Vukmirović

Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore



Prof. Dr Snježana Tomić

Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu



Prof. Dr Vladimir Todorović

Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore

Vijeću Medicinskog fakulteta

Na osnovu Odluke Vijeća Medicinskog fakulteta o formiranju Komisije za doktorske studije, broj:1457 od 16.06.2015.godine, a u skladu satačkom 3.9 stava 11 Vodiča za doktorske studije UCG-Centra za doktorske studije, nakon razmatranja ispunjavanja formalnih uslova za ocjenu doktorske disertacije i poštujući princip kompetentnosti, Komisija za doktorske studije dostavlja Vijeću Medicinskog fakulteta

INICIJALNI PRIJEDLOG

Sastava Komisije za odbranu doktorske disertacije

I. DOKTORAND: **Dr med Nikoleta Sjekloća**

Naziv doktorske disertacije: **“Prognostički značaj IMP3 i uticaj na preživljavanje kod pacijentkinja sa trostruko negativnim karcinomom dojke”**

II. Komisija za odbranu doktorske disertacije:

- **Prof. dr Filip Vukmirović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - predsjednik
- **Prof.dr Snježana Tomić**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu-mentor
- **Prof.dr Vladimir Todorović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - član

KOMISIJA ZA DOKTORSKE STUDIJE

Prof. dr Filip Vukmirović





Univerzitet Crne Gore
Centralna univerzitetska biblioteka
adresa / address_ Cetinjska br. 2
81000 Podgorica, Crna Gora
telefon / phone _00382 20 414 245
fax_ 00382 20 414 259
mail_ cub@ucg.ac.me
web_ www.ucg.ac.me
Central University Library
University of Montenegro

Broj / Ref 01/6-LB-151/1
Datum / Date 24.06.2021

UNIVERZITET CRNE GORE

MEDICINSKI FAKULTET

N/r šefu studentske službe

Sonji Vukićević

Poštovana gospođ. Vukićević,

U prilogu ovog akta dostavljamo Vam doktorsku disertaciju pod nazivom „Prognostički značaj IMP3 i uticaj na preživljavanje kod pacijentkinja sa trostruko negativnim karcinomom dojke“, kandidatkinje mr sci Nikolette Sjekloća, koja je u skladu sa članom 42 stav 3 Pravila doktorskih studija dostavljena **Centralnoj univerzitetskoj biblioteci** 25. 05. 2021. godine, na uvid i ocjenu javnosti.

Na navedeni rad nije bilo primjedbi javnosti u predviđenom roku od 30 dana.

Molimo Vas da nam nakon odbrane dostavite konačnu verziju doktorske disertacije.

S poštovanjem,

Pripremio:

Ognjen Savić

bibliotekar

Tel: 020 414 245

e-mail: cub@ucg.ac.me

DIREKTOR

mr Bosiljka Cicmil




Univerzitet Crne Gore
adresa / address_ Cetinjska br. 2
81000 Podgorica, Crna Gora
telefon / phone_ 00382 20 414 255
fax_ 00382 20 414 230
mail_rektorat@ucg.me
web_www.ucg.ac.me
University of Montenegro

Broj / Ref 03 - 1336

Datum / Date 19. 04. 2019

Na osnovu člana 72 stav 2 Zakona o visokom obrazovanju („Službeni list Crne Gore“ br. 44/14, 47/15, 40/16, 42/17, 71/17 55/18 i 3/19) i člana 32 stav 1 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, Senat Univerziteta Crne Gore, na sjednici održanoj 19. aprila 2019. godine, donio je

ODLUKU O IZBORU U ZVANJE

Dr FILIP VUKMIROVIĆ bira se u akademsko zvanje **redovni profesor Univerziteta Crne Gore za oblast Patologija iz Dijagnostičke grupe bazičnih medicinskih predmeta** (Patološka anatomija, osnovne studije, studijski program Medicina, Opšta patologija, osnovne studije, studijski program Stomatologija i Oralna patologija, osnovne studije, studijski program Stomatologija) **na Medicinskom fakultetu Univerziteta Crne Gore**, na neodređeno vrijeme.

**SENAT UNIVERZITETA CRNE GORE
PREDSJEDNIK**

Prof.dr Danilo Nikolić, rektor

BIOGRAFIJA

Dr Vukmirović je diplomirao na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Prištini, 1999. godine.

Od 2000. godine, pored rada sa pacijentima, dr Vukmirović je angažovan u nastavi na studijskim programima medicine i stomatologije na Medicinskom fakultetu u Podgorici.

Zvanje specijaliste patološke anatomije je stekao 2003. godine, na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu, od kada radi na Odjeljenju patologije Kliničkog centra Crne Gore.

Doktorske studije je završio na Medicinskom fakultetu u Foči, Univerziteta u Istočnom Sarajevu, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina 2007. godine. U fokusu njegovog istraživanja bila je procjena kliničkog značaja vaskularnog i epidermalnog faktora rasta kod karcinoma dojke i želuca.

Od 2009. do 2011. godine predsjedavao je Etičkim komitetom Kliničkog centra Crne Gore.

Titulu vanrednog profesora na Univerzitetu Crne Gore, na katedri za Patološku anatomiju, dobio je 2013. godine.

Od 2017. godine obavlja funkciju direktora Centra za nauku u Kliničkom centru Crne Gore.

- Direktor je Centra za patologiju i specijalista patološke anatomije.

Autor je i koautor većeg broja naučnih radova.

2020	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Nikoleta Sjekloća, Snjezana Tomic, Ivana Mrklic, Filip Vukmirovic, Ljiljana Vučkovic, Ingrid Belas Lovasic, Marina Maras-Simunic	Prognostic value of IMP3 immunohistochemical expression in triple negative breast cancer	Medicine
2019	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Restović I, Bočina I, Vukojević K, Kero D, Filipović N, Raonić J, Vučinić J, Vukmirović F, Vučković Lj, Saraga Babić M.	Time course and expression pattern of the neuronal markers in the developing human spinal cord	Int J Dev Neurosci
2017	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vukmirović Mihailo, Bošković Aneta, Bukumirić Zoran, Tomašević-Vukmirović Irena, Vukmirović Filip	Predictors and outcomes of new- onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction	Vojnosanitetski pregled
2017	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vukmirović M, Bošković A, Tomašević Vukmirović I, Vujadinovic R, Fatić N, Bukumirić Z, Vukmirović F	Predictions and Outcomes of Atrial Fibrillation in the Patients with Acute Myocardial Infarction	Open medicine
2015	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Milošević V., Vukmirović Filip, Zindović M., Krstić M., Milenković S., Jančić S.	Interplay between expression of leptin receptors and mucin histochemical aberrations in colorectal adenocarcinoma	Romanian journal of morphology and embryology
2015	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Milošević V., Vukmirović Filip, Krstić M., Zindović M., Stojanović D., Jančić S.	Involvement of leptin receptors expression in proliferation and neoangiogenesis in colorectal carcinoma	Journal of BUON
2014	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vukmirović, F., Vukmirović, M. & Tomašević-Vukmirović, I.	Papillary fibroelastoma of the aortic valve	Vojnosanitetski pregled
2013	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vukmirović, F., Zejnilović, N., Ivović, J.	Liposarcoma of the Paratesticular Tissue and Spermatic Cord	Vojnosanitetski pregled
2013	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vukmirović, M., Angelkov, A., Vukmirović, F., Tomašević Vukmirović, I.	Successful Implantation of a Biventricular Pacing and Defibrillator Device via a Persistent Left Superior Vena Cava	Vojnosanitetski pregled
2013	SCI, SCIE, SSCI,	Radojević, N., Vukmirović, F., Čurović, I. & Šoć, M.	Asymptomatic Syphilitic Massive Necrosis of the Spleen in Late Syphilis	International Journal of STD & AIDS

	A&HCI			
2013	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vukmirović, F., Tomašević Vukmirović, I. & Vukmirović, M.	<u>Clinicopathological Features of Ovarian Brenner Tumors in Montenegro</u>	Central European Journal of Medicine
2013	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vukmirović, F., Vukmirović, M., Tomašević Vukmirović, I., Kavarić, P.	<u>Renal Lipoma</u>	Central European Journal of Medicine
2013	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vukmirović, F., Tomašević Vukmirović, I. & Vukmirović, M.	<u>Von Meyenburg complex (hamartoma of the bile duct) mimicking liver metastases</u>	Vojnosanitetski pregled
2012	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vujisić, S., Radulović, Lj., Knežević-Apostolski, S., Petković, S., Vukmirović, F., Apostolski, S.	<u>Disulfiramska polineuropatija</u>	Vojnosanitetski pregled

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 4-1/2
Split, 4. ožujka 2010.

Nakon provedenog natječajnog postupka, odluke Matičnog odbora za područje biomedicine i zdravstva - polje temeljnih medicinskih znanosti, kliničkih medicinskih znanosti, javnog zdravstva i zdravstvene zaštite, stomatologije i farmacije, te mišljenja stručnog povjerenstva, Fakultetsko vijeće Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, na temelju članka 55. Statuta Sveučilišta u Splitu i članka 52. Statuta Medicinskog fakulteta u Splitu, donijelo je sljedeću

**ODLUKU
O IZBORU U ZNANSTVENO-NASTAVNO ZVANJE**

Prof. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med., izabire se u znanstveno-nastavno zvanje i na radno mjesto redovitog profesora u Katedri za patologiju, za znanstveno područje biomedicine i zdravstva, polje kliničke medicinske znanosti, grana patologija.

Obrazloženje:

Fakultetsko vijeće Medicinskog fakulteta u Splitu odobrilo je raspisivanje natječaja za izbor jednog nastavnika u znanstveno-nastavnom zvanju redovitog profesora u Katedri za patologiju, za znanstveno područje biomedicine i zdravstva, polje kliničke medicinske znanosti, grana patologija.

Natječaj za ove poslove i radne zadatke objavljen je u službenom glasilu "Narodne novine" br. 7, dnevnom listu "Slobodna Dalmacija" i na InterNET stranici Medicinskog fakulteta 13. siječnja 2010. godine s rokom od 8 dana, a u otvorenom roku podnijela je prijavu kao jedina sudionica u natječaju prof. dr. sc. Snježana Tomić.

Matični odbor za područje biomedicine i zdravstva - polje temeljnih medicinskih znanosti, kliničkih medicinskih znanosti, javnog zdravstva i zdravstvene zaštite, stomatologije i farmacije donio je 15. veljače 2010. odluku o izboru prof. dr. sc. Snježane Tomić u znanstveno zvanje znanstvenog savjetnika, a Fakultetsko vijeće Medicinskog fakulteta u Splitu na svojoj 6. redovitoj sjednici održanoj 4. ožujka 2010. usvojilo je mišljenje stručnog povjerenstva da prof. dr. sc. Snježana Tomić ispunjava uvjete za izbor u navedeno zvanje te je donijelo odluku kao u izreci.

Sukladno čl. 102. st. 1. Zakona o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju (NN 123/03 198/03, 105/04, 174/04 i 46/07) nastavnik se bira na znanstveno-nastavno radno mjesto redovitog profesora uz obvezu ponovnog izbora ili unaprjeđenja nakon pet godina.

Sukladno čl. 93. st. 4. istog Zakona ova Odluka stupa na snagu kad je potvrdi Senat Sveučilišta u Splitu.

Uputa o pravnom lijeku:

Protiv ove odluke može se podnijeti prigovor dekanu Medicinskog fakulteta u roku od 15 dana od njezina primitka. Prigovor se podnosi pismeno u jednom primjerku u Dekanatu Fakulteta.



Dekan:

Prof. dr. sc. Matko Marušić

Odluku dostaviti:

- Prof. dr. sc. Snježana Tomić
- Katedra za patologiju Medicinskog fakulteta u Splitu
- Senat Sveučilišta u Splitu
- Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa RH



REPUBLIKA HRVATSKA
NACIONALNO VIJEĆE ZA ZNANOST

Matični odbor za područje biomedicine i zdravstva
- polje temeljnih medicinskih znanosti, kliničkih medicinskih znanosti,
javnog zdravstva i zdravstvene zaštite, dentalne medicine i farmacije

Klasa: 640-03/10-01/0185.
Ur.br.: 355-02-02-10-2
Zagreb, 15. veljače 2010.

Na temelju članka 35. i 95. Zakona o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju (NN 123/03, 198/03, 105/04, 174/04, 46/07) Matični odbor za područje biomedicine i zdravstva – polje temeljnih medicinskih znanosti, kliničkih medicinskih znanosti, javnog zdravstva i zdravstvene zaštite, dentalne medicine i farmacije, na 5. sjednici održanoj 15. veljače 2010. donosi

ODLUKU
o izboru u znanstveno zvanje

Dr.sc. SNJEŽANA TOMIĆ, izvanredna profesorica Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, izabire se u znanstveno zvanje znanstvenog savjetnika u znanstvenom području biomedicine i zdravstva – polje kliničke medicinske znanosti.

Obrazloženje

Sukladno članku 35. i 95. Zakona o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju pristupnica se javila na natječaj koji je raspisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu za izbor u znanstveno-nastavno zvanje.

Temeljem članka 95. st. 3. Zakona o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju, na Matičnom se odboru provodi postupak izbora u znanstveno zvanje.

Na prijedlog Stručnog povjerenstva imenovanog na sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu dana 7. siječnja 2010., koje je za pristupnicu dalo svoje mišljenje o ispunjenju uvjeta iz Pravilnika o uvjetima za izbor u znanstvena zvanja – čl. 1. tč.3. biomedicina i zdravstvo (NN 84/05), Fakultetsko vijeće Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu na sjednici održanoj 4. veljače 2010. utvrdilo je da pristupnica ispunjava sve uvjete za izbor u znanstveno zvanje znanstvenog savjetnika u znanstvenom području biomedicine i zdravstva – polje kliničke medicinske znanosti.

Matični odbor prihvatio je prijedlog Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu te na 5. sjednici održanoj 15. veljače 2010. izabrao pristupnicu u znanstveno zvanje znanstvenog savjetnika.

POUKA O PRAVNOM LIJEKU: Protiv Odluke o izboru u znanstveno zvanje pristupnik nema pravo žalbe, ali može pokrenuti upravni spor.



Predsjednik Matičnog odbora

K. Pavelić
Prof. dr.sc. Krešimir Pavelić

Odluka se dostavlja:

1. dr.sc. Snježana Tomić
2. Medicinski fakultet u Splitu
3. Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta



Split, 11. ožujka 2010.
Ur.broj: 01-1-42/5d-2010.

Na 42. sjednici Senata Sveučilišta u Splitu u akademskoj godini 2009./2010. održanoj dana 11. ožujka 2010. godine, pod točkom 5. d) dnevnog reda, donesena je sljedeća

ODLUKA

Na temelju čl. 93. st. 4. Zakona o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju, a sukladno izvješću Medicinskog fakulteta u Splitu, potvrđuje se izbor dr. sc. Snježane Tunić u znanstveno-nastavno zvanje redovitog profesora – prvi izbor, za područje biomedicina i zdravstvo, polje kliničke medicinske znanosti, grana patologija, na Medicinskom fakultetu u Splitu.

REKTOR

Prof. dr. sc. Ivan Pavić

Dostaviti:

1. Medicinski fakultet u Splitu;
2. Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa;
3. Pismohrani.

Current Contents:

1. Mrklic I, Pogorelic Z, Capkun V, **Tomic S.** Expression of Topoisomerase II- α in Triple Negative Breast Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013.
2. Mrklic I, Pogorelic Z, Capkun V, **Tomic S.** Prognostic value of Ki-67 proliferating indeks in triple negative breast carcinomas. *Pathol Res Pract* 2013; 209: 296-301.
3. Pavelin S, Becic K, Forempoher G, **Tomic S,** Capkun V, Drmic-Hoffman I, Mrklic I, Lusic I, Pogorelic Z. The Significance of Immunohistochemical Expression of Merlin, Ki-67 and p53 in Meningeoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013; 28.
4. Sundov D, Caric A, Mrklic I, Gugic D, Capkun V, Hofman ID, Mise BP, **Tomic S.** P53, MAPK, topoisomerase II alpha and Ki67 immunohistochemical expression and KRAS/BRAF mutation in ovarian serous carcinomas. *Diagn pathol* 2013; 6:8:21.
5. Sundov Z, **Tomic S,** Alfirevic S, Sundov A, Capkun V, Nincevic Z, Nincevic J, Kunac N, Kontic M, Poljak N, Druzijanic N. *Hepatogastroenterology* 2013:16.
6. Poljicanin A, Vukusic Pusic T, Vukojevic K, Caric A, Vilovic K, **Tomic S,** Soljic V, Saraga-Babic M. The expression patterns of pro-apoptotic and anti-apoptotic factors in human fetal and adult ovary. *Acta Histochem.* 2013
7. Bačić B, Haller H, Mrklič I, Košta V, Carić A, **Tomić S.** Prognostic role of E-cadherin in patients with advanced serous ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Jun;287(6):1219
8. Mrklic I, Pogorelic Z, Capkun V, **Tomic S.** Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas. *Acta Histochemica* 2012;
9. Bezic J, Samija-Projic I, Projic P, Ljubkovic J, Tomas-Zekic S, Marinovic-Guic M, **Tomic S.** Near-Diploid Hyperploidy in Early Breast Cancer (T1a,b) is Associated with Higher Risk of Lymph Node Involvement. *Pathol Oncol Res* 2012;
10. Druzijanic n, Pogorelic Z, Perko Z, Mrklic I, **Tomic S.** Comparisation of lateral thermal damage of the human peritoneum using monopolar diathermy, Harmonic scalpel and Ligasure. *Can J Surg* 2012; 55: 317-21
11. Mrklic I, Bendic A, Pogorelic Z, Karaman I, Glavina Durdov M, Druzijanic N, **Tomic S.** Squamous metaplasia of the peritoneum: report of a case. *Int J Surg Pathol* 2012; 20
12. Mrklic I, Bezic J, Pogorelic Z, Ilic N, Tadic T, Buljevic V, **Tomic S.** Synchronous bilateral infiltrating syringomatous adenoma of the breast. *Scott Med J* 2012; 57:121

13. Mrklic I, Bendic A, Kunac N, Bezic J, Forempoher G, Durdov MG, Karaman I, Prusac IK, Pisac VP, Vilovic K, **Tomic S**. Her-2/neu assesment for gastric carcinoma: validation of scoring system. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 300-3.
14. Strinic T, Vulic M, **Tomic S**, Capkun V, Stipic I, Alujevic I. Expression of matrix metalloproteinase-1 in uterosacral ligaments tissue of women with pelvic organ prolapse. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 832-4.
15. Mrklic I, Pogorelic Z, Bendic A, **Tomic S**. Post-cholecystectomy amputation neuroma mimicking common bile duct carcinoma. *Acta Gastroenterol Belg* 2011; 74: 363-5.
16. Vulic M, Strinic T, **Tomic S**, Capkun V, Jakus IA, Ivica S. Difference in expression of collagen type I and matrix metalloproteinase-1 in uterosacral ligaments of women with and without pelvic organ prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155: 225-8.
17. Bezic J, Samija-Projic I, Projic P, Ljubkovic J, Capkun V, **Tomic S**. Can we identify the group of small invasive (T1a,b) breast cancer with minimal risk of axillary lymph node involvement? A patohistological and DNA flow cytometric study. *Path Res Pract* 2011; 15: 438-42.
18. Mimica M, **Tomic S**, Kardum G, Hoffman ID, Kaliterna V, Pejkočić L. Ki-67 quantitative evaluation as a marker of cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 116-9.
19. Maricic A, Katunaric M, Sutalo N, **Tomic S**, Jurisic D, Petkovic M, Zamolo G. primary large cell neuroendocrine carcinoma of the scrotum. *Wien Klin Wochenstr* 2010; 122: 360-2.
20. Strinić T, Vulić M, **Tomić S**, Čapkun V, Stipić I, Alujević I. Matrix metalloproteinases 1 and 2 expression in uterosacral ligaments from woman with pelvic organ prolapse. *Maturitas* 2009; 20: 132-5.
21. Pogorellić Z, **Tomic S**, Mrlić I, Družijanić N, Perko Z. How to prevent lateral thermal damage on tissue using Harmonic scalpel? Experimenta: study on pigs small intestine and abdominal wall. *European Surgical Research* 2009; 43: 235-40.
22. Maras-Šimunić M, Družijanić N, Šimunić M, Roglić J, **Tomić S**, Perko Z. Use of modified multidetector CT colonography for the evaluation of acute and subacute colon obstruction caused by colorectal cancer: a feasibility study. *Dis Colon rectum* 2009; 52: 429-35.
23. Sundov Z, **Tomic S**, Vilovic K, Kunac N, Kalebic M, Bezic J. Immunohistochemically detected high expression of matrix metalloproteinase-2 identifies poor prognosis in Duke's B colon cancer. *CMJ* 2008; 49: 636-42.

24. Druzijanic N, Perko Z, Kraljevic D, Juricic J, Simunic MM, Bilan K, Krnic D, Pogorelic Z, **Tomic S**, Srsen D. Harmonic scalpel in transanal microsurgery. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 356-8.
25. Projić P, Šamija I, Bezić J, **Tomić S**, Anđelinović Š. Prognostic Significance of Ploidy and DNA Index in Patients with Epithelial Ovarian Carcinoma. *Geburtsh Frauenheilk* 2007;67: 475-9.
26. Perko Z, Bilan K, Vilović K, Družijanić N, Kraljević D, Juričić J, Krnić D, Sršen D, Pogorelić Z, **Tomić S**. Partial Coecal Necrosis Treated by Laparoscopic Partial Cecal Resection. *Coll. Antropol* 2006; 4: 937-9.
27. Barisic I, Ljatic D, Jankovic S, Vlak T, **Tomic S**, Kokic S, Erceg M. Relevant sonographic parameters of a painful shoulder in symptomatic dialyzed patients versus asymptomatic dialyzed and healthy volunteers. *Coll Antropol*. 2006 Jun; 30(2):313-8.
28. Perko Z, Pogorelic Z, Bilan K, **Tomic S**, Vilovic K, Krnic D, Druzijanic N, Kraljevic D, Juricic J. Lateral thermal damage to rat abdominal wall after harmonic scalpel application. *Surg Endoscop*; 2006; 20(2): 322-4.
29. **Tomić S**, Ilić Forko J, Babić D, Šundov D, Kuret S, Anđelinović Š. c-erbB-2, p53 and nm23 Proteins as a Prognostic Factors in Patients with Epithelial Ovarian Carcinoma. *CMJ*; 2003; 44(4): 429-434.
30. Racic G, Kurtovic D, Roje Z, **Tomic S**, Dogas Z. Primary mucosal melanoma of the eustachian tube. *Eur Arch Othorinolaryngol* 2004; 3: 132
31. Zemunik T, Peruzovic M, Capkun V, Zekan L, **Tomic S**, Milkovic K. Reproductive ability of pubertal male and female rats. *Bras J Med Biol Res* 2003; 36(7); 871-7.
32. Jakić-Razumović J, **Tomić S**, Karaman I. Comparison of Histopathologists' Workloads in Two Pathology Departments in Croatia. *Croat Med J* 2001; 42(2):188-192.
33. Durdov MG, **Tomić S**, Pisac VP, Špoljar MS. Aggressive angiomyxoma of scrotum. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32(4): 299-302.
34. **Nigojević S**, Kapural L, Šćukanec-Špoljar M, Anđelinović Š, Janković S, Jakić DM, Primorac D. Leiomyomatosis peritonealis disseminata in a postmenopausal woman. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76(9): 893-4.
35. Alujević A, Anđelinović S, Forempoher G, Nigojević S, Biočić M, Rumboldt Z, Kapural L, Primorac D. Splenic-gonadal fusion of the continuous type in an adult female. *Pathol Int* 1995; 45(11): S71-4.

Index medicus, Excerpta Medica

1. Bezić J, Mrkljić I, Pogorelić Z, **Tomić S**. Mammographic screening has failed to improve pathohistological characteristics of breast cancer in Split region of Croatia. *Breast Dis* 2013; 29.
2. Brnijić Z, Brkljacić B, Drinković I, Jakić-Razumović J, Kardum-Skelin I, Krajina Z, Margaritoni M, Strnad M, Sarčević B, **Tomić S**, Zic R. Clinical guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of patients with non-invasive breast cancer. *Lijec Vjesn* 2012;134:259.
3. Tripković A, Tripković I, **Tomić S**, Kovacic A, Grandić L, Capkun V. The role of nm23 gene in colorectal carcinogenesis. *Acta Clin Croat* 2012; 51: 43-9
4. Tomek R, Oresković LB, Vrdoljak E, Soldić Z, Podolski P, Pleština S, Gugic D, Vojnović Z, Miše BP, **Tomić S**, Fajdić V, Vrdoljak DV, Drinković I, Brkljacić B, Mustac E. Clinical recommendations for diagnosis, treatment and monitoring of patients with invasive breast cancer. *Lijec Vjesn*. 2012; 134: 1-5.
5. Ivanisević P, Bojčić, **Tomić S**, Budan K, Ivanisević M, Lesin M, Pleština-Borjan I, Stanić P. Clinico-epidemiological analysis of choroidal melanoma in Split Area, Croatia. *Acta Med Croatica* 2011; 65: 257-61.
6. Iljazović E, **Tomić S**, Mastedanagic-Mujanović J, Angiosarcoma of the ovary in an 11 year old girl: case report and review of the literature
7. Bezić J, **Tomić S**, Kardum G. Minimal breast cancer in Split region of Croatia on the eve of the national mammographic program *Breast Journal* 2009; 5: 12
8. Pejković L, Jeličić E, **Tomić S**, Ninića M, Drmić-Hoffman I. Važnost određivanja HPV infekcije i proteina p16ink u cervikalnim intraepitelnim novotvorinama i invazivnim karcinomima cerviksa. *Gynaeco. Perinatol* 2008; 17(1): 33-36.
9. Bezić J, **Tomić S**, Glavina-Durđev M, Alfrević D, Šamića I, Križanac S. Sclerosing epithelial fibrosarcoma. A report of two cases. *Pathologica* 2004; 96(5): 433-5.
10. Bezić J, Šušljak D, **Tomić S**, Kuzmić-Prusac I, Alujević A, Vrbčić B. The proportion of non-invasive (Tis) and minimal invasive cancers (T1a) among breast cancer in Split region. *Lijec Vjesn* 2004; (126): 60-5.
11. Pintarić I, Filipović Grčić P, Rožinar Ž, Matijaca M, **Tomić S**, Grbić Ž. Risk factors and carotid atherosclerosis in patients with transient ischaemic attack. *Lijec Vjesn* 2004; 126: 57-60.

12. Šestanović Ž, Mimica M, Vulić M, Roje D, **Tomić S**. Utječu li materijal i tehnika šivanja na cijeljenje uterotomije pri carskom rezu. *Liječ Vjes* 2003; (125): 245-251.
13. Pisac Pesutic V, Bezic J, **Tomić S**. Collagenous spherulosis of the breast in association with in situ carcinoma. *Pathologica*; 2002; 94 (6): 317-9
14. Miše K, Bradarić A, Sviličić A, Vučković M, Kotarac S, **Tomić S**, Janković S. Epidemiological analysis of lung carcinoma in the central Dalmatia region: Results of twenty year follow up. *Acta Clin Croat* 2002; 41: 87-92.
15. Račić G, Glunčić I, **Tomić S**, Petric S. Giant rhinophyma - a case report. *Rhinology* 1999; 37(1): 43-5.
16. Vrdoljak E, Glavina-Durđov M, Kuzmić Prusac I, **Tomić S**, Rozga A, Petrić Miše B, Alfirević D, Bezic J, Forempoher G, Karaman I, Pešutić Pisac V, Rakanović S. Correlation between standard IHC method and HERCEPTest in detection of HER2/neu overexpression in breast cancer. *Libri Oncologici* 2001; 29: 7-11.
17. Šestanović Ž, Mimica M, Banović I, Tadin I, **Tomić S**, Čečuk S, Jurić A, Grzunov B. Ultrazvuk u procjeni ožiljka uterusa nakon carskog reza. *Gynecol Perinatol* 2001; 10(4): 161-167.
18. Strinić T, **Tomić S**, Pejković L, Eterović D, Forko J, Karelović D. A cure from the small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix following conventional surgery. *Zentralbl Gynakol* 2000; 1227: 337-9.
19. Šestanović Ž, Banović I, Tadin I, Bakotin J, **Tomić S**. Histološka procjena valjanosti ožiljka nakon carskog reza. *Gynecol Perinatol* 2000; 9(4): 125-133.
20. Šestanović Ž, Boschi S, **Tomić S**. Cervikohisterografija u procjeni ožiljka uterusa nakon carskog reza. *Gynaecol Perinatol* 1999; 8(4): 135-9.
21. Polić S, Rumboldt Z, Nigojević-Tomić S. Progressive heart failure as an only sign of giant cell myocaditis. *Croatian Medical Journal* 1997; 38(2): 165-7.
22. Alujević A, Primorac D, Anđelinović S, Krušlin B, Dominis M, **Nigojević S**, Biečić M, Đodig G, Kapural L. Ciliated metaplasia in a patient of Mediterranean origin with gastric adenoma. *Gen Diagn Pathol* 1996 Oct; 142(2):113-7.
23. Alujević A, Jurić G, Krušlin B, Džebro S, **Tomić S**, Šeparović R, Dominis M. Epitneloid hemangioma of the neck: a case report. *Libri Oncol* 1996(25), 131-135.

Na osnovu člana 32 stav 1 tačka 14 Statuta Univerziteta Crne Gore, u vezi sa članom 29 Pravila doktorskih studija, Senat Univerziteta Crne Gore, u postupku razmatranja prijedloga Vijeća Medicinskog fakulteta br. 2188 od 11.07.2016. godine, na sjednici održanoj 27.10.2016. godine donio je sljedeću

ODLUKU

I
Dr **Snježana Tomić**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, imenuje se za **mentora** za izradu doktorske disertacije studentu doktorskih studija, **dr med. Nikoleti Sjekloća**.

II
Odluka stupa na snagu danom donošenja.

Broj: 03-2153/2
Podgorica, 27.10.2016. godine


PREDSJEDNIK SENATA
Prof. **Radmila Vojvodić**, rektor

УНИВЕРЗИТЕТ ЦРНЕ ГОРЕ

Ул. Цетинска бр. 2
П. фах 99
81000 ПОДГОРИЦА
ЦРНА ГОРА
Телефон: (020) 414-255
Факс: (020) 414-230
E-mail: rektor@uc.me

UNIVERSITY OF MONTENEGRO

Ul. Cetinjska br. 2
P.O. BOX 99
81 000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: (+382) 20 414-255
Fax: (+382) 20 414-230
E-mail: rektor@uc.me

Број: 08-1742
Датум, 24.06.2015 г.

Ref. _____
Date, _____

Na osnovu člana 72 stav 2 Zakona o visokom obrazovanju (Službeni list Crne Gore br. 44/14) i člana 32 stav 1 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, Senat Univerziteta Crne Gore, na sjednici održanoj 24. juna 2015. godine, donio je

ODLUKU O IZBORU U ZVANJE

Dr VLADIMIR TODOROVIĆ bira se u akademsko zvanje redovni profesor Univerziteta Crne Gore za predmet: Osnovi kliničke onkologije na studijskom programu Medicina na Medicinskom fakultetu, na neodređeno vrijeme.

REKTOR

Prof. Radmila Vojvodić

BIOGRAFIJA

Prof. dr Vladimir Todorovic rodjen je 1964. godine u Subotici gde je završio osnovno i srednje obrazovanje.

Medicinski fakultet završava 1990. godine u Novom Sadu. Specijalizaciju Interne medicine polaze 1996. godine u Klinickom Centru Srbije i Univerzitetu u Beogradu, a subspecijalizaciju iz Onkologije 1998. na Institutu za onkologiju i radiologiju kao i Univerzitetu u Beogradu. Zvanje Magistra medicinskih nauka dobija 1997. a Doktorsku disertaciju brani 2000. godine na Beogradskom Univerzitetu. Sledece godine je biran za Asistenta za predmet Onkologija Medicinskog fakulteta u Podgorici, a za docenta 2005. godine na Univerzitetu Crne Gore. Nakon toga do 2015. je bio vanredni profesor, a od te godine je redovnog profesora Univerzitet Crne Gore. Nakon staza i rada u Opstoj medicini dobija specijalizaciju iz Interne medicine i radi na Odeljenju Onkologije u Opstoj Bolnici u Subotici. Nakon završene subspecijalizacije 2000. godine dobija poziv Ministarstva zdravlja Crne Gore da radi kao kadar u Klinickom Centru. Reorganizacijom Klinickog centra i osnivanjem Klinike za onkologiju i radioterapiju imenom je za prvog Direktora Klinike 2000. Godine. U periodu od 2012. do 2015. obavljao je funkciju Nacelnika Odeljenja hemioterapije. Sada se nalazi na poziciji Direktora Klinike za onkologiju i radioterapiju u Klinickom Centru Crne Gore. Prof. Dr Todorovic nacionalni je predstavnik Crne Gore u ESMO (Evropsko udruzenje medikalnih onkologa) od 2006. Takođe ima titulu ESMO Ambasadora. Clan je Borda direktora Mediteranskog udruzenja onkologa AROME iz Pariza sa kojim je organizovao tri medjunarodna Kurse iz Onkologije i dvije konsenzus konferencije koje imaju uticaj na regionalni razvoj dijagnostike i terapije karcinoma. Glavni je istrazivac za nekoliko klinickih studija sprovedenih u Klinickom Centru. Objavio je vise radova kao autor i koautor u casopisima na SCI listi i drugim eminentnim zurnalima. Sa saradnicima je autor udzbenika za studente Medicinskog fakulteta u Podgorici za predmet Onkologija „Osnove klinicke onkologije i palijativna nega“.

Ozenjen je i ima dvije cerke

2020	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Belkacemi Y, Grellier N, Ghith S, Debbi K, Coraggio G, Bounedjar A, Samlali R, Tsoutsou PG, Ozsahin M, Chauvet MP, Turkan S, Boussen H, Kuten A, Tesanovic D, Errihani H, Benna F, Bouzid K, Idbaih A, Mokhtari K, Popovic L, Spano JP, Lotz JP, Cherif A, To H, Kovcin V, Arsovski O, Beslija S, Dzodic R, Markovic I, Vasovic S, Stamatovic L, Radosavljevic D, Radulovic S, Vrbanc D, Sahraoui S, Vasev N, Stojkovski I, Risteski M, Freixa SV, Krengli M, Radosevic N, Mustacchi G, Filipovic M, Kerrou K, Taghian AG, Todorovic V, Geara F, Gligorov J.	1. A review of the international early recommendations for departments organization and cancer management priorities during the global COVID-19 pandemic: applicability in low- and middle-income countries.	Eur J Cancer
2020	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Feng Du, Wenmiao Wang, Yongsheng Wang, Ming Li, Anjie Zhu, Jiayu Wang, Ruigang Cai, Fei Ma, Ying Fan, Qing Li, Pin Zhang, Vladimir Todorovic, Peng Yuan & Binghe Xu	Carboplatin plus taxanes are non-inferior to epirubicin plus cyclophosphamide followed by taxanes as adjuvant chemotherapy for early triple-negative breast cancer	Breast Cancer Res Treat
2019	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	EDUARD VRDOLJAK, GYORGY BODOKY, JACEK JASSEM, RAZVAN POPESCU, ROBERT PIRKER, TANJA ČUFER, SEMIR BEŠLIJA, ALEXANDRU ENIU, VLADIMIR TODOROVIĆ, KATERINA KOPECKOVÁ, GALIA KURTEVA, ZORICA TOMAŠEVIĆ, AGIM SALLAKU, SNEZHANA SMICHKOSKA, ŽARKO BAJIĆ, BRANIMIR SIKIC	Expenditures on Oncology Drugs and Cancer Mortality-to-Incidence Ratio in Central and Eastern Europe	Oncologist
2017	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vladimir Todorovic, Nada Cicmil Saric, Jadranka Lakicevic, Milan Sorat	Evaluation of safety of bevacizumab as second-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer	JOURNAL OF BUON
2017	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Gligorov J, Richard S, Todorovic V	New anti-HER2 agents: from second-generation tyrosine kinases inhibitors to bifunctional antibodies	Curr Opin Oncol
2017	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Kandolf Sekulovic L, Peris K, Hauschild A, Stratigos A, Grob JJ, Nathan P, Dummer R, Forsea AM, Hoeller C, Gogas H, Demidov L, Lebbe C, Blank C, Olah J, Bastholt L, Herceg D, Neyns B, Vieira R, Hansson J, Rutkowski P, Krajsova	More than 5000 patients with metastatic melanoma in Europe per year do not have access to recommended first-line innovative treatments	Eur J Cancer

		I. Bylaite-Bucinskiene M, Zalaudek I, Maric-Brozic J, Babovic N, Banjin M, Putnik K, Weinlich G, Todorovic V, Kirov K, Ocvirk J, Zhukavets A, Kukushkina M, De La Cruz Merino L, Ymeri A, Risteski M, Garbe C		
2016	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vrdoljak E, Bodoky G, Jassem J, Popescu RA, Mardiak J, Pirker R, Čufer T, Bešlija S, Eniu A, Todorović V, Kubáčková K, Kurteva G, Tomašević Z, Sallaku A, Smichkoska S, Bajić Ž, Šikić BI	Cancer Control in Central and Eastern Europe: Current Situation and Recommendations for Improvement	Oncologist
2014	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Todorović, V., Damjanović, S & Lukovac Janjić, N.	Targeted therapy in metastatic hereditary Paragangliomas	Mitteilungen Klosterneuburg
2014	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Todorović, V.	Prevention and management of stomatitis during treatment with Everolimus	Wulfenia
2011	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vrdoljak, E., Wojtukiewicz, MZ., Pienkowski, T., Bodoky, G., Berzinec, P., Finek, J., Todorović, V., Borojević, N., Croitoru, A. & South Eastern European Research Oncology Group	Cancer epidemiology in Central and South Eastern European countries	Croatian Medical Journal

Na osnovu člana 165 stava 1 Zakona o opštem upravnom postupku ("Službeni list RCG", broj 60/03.), člana 115 stava 2 Zakona o visokom obrazovanju ("Službeni list CG", broj 44/14.) i službene evidencije, a po zahtjevu studenta Sjekloća Milorad Nikoleta, izdaje se

UVJERENJE O POLOŽENIM ISPITIMA

Student Sjekloća Milorad Nikoleta, rođena 28-12-1983 godine u mjestu Cetinje, opština Cetinje, Republika Crna Gora, upisana je studijske 2011/2012 godine, u I godinu studija, kao student koji se **samofinansira na doktorske akademske studije**, studijski program **MEDICINA**, koji realizuje **MEDICINSKI FAKULTET - Podgorica Univerziteta Crne Gore** u trajanju od **3 (tri)** godine sa obimom **180 ECTS kredita**.

Student je položio ispite iz sljedećih predmeta:

Redni broj	Semestar	Naziv predmeta	Ocjena	Uspjeh	Broj ECTS kredita
1.	1	BIOSTATISTIKA	"A"	(odličan)	10.00
2.	1	MEDICINSKA INFORMATIKA	"A"	(odličan)	10.00
3.	1	METODOLOGIJA NAUČNOG ISTRAŽIVANJA	"B"	(vrlodobar)	10.00
4.	2	OSNOVI ĆELIJSKE BIOLOGIJE	"D"	(zadovoljavajući)	10.00
5.	2	OSNOVI IMUNOLOGIJE	"A"	(odličan)	10.00
6.	2	POČETNA ISTRAŽIVANJA	"A"	(odličan)	10.00

Zaključno sa rednim brojem 6.

Ostvareni uspjeh u toku dosadašnjih studija je:

- srednja ocjena položenih ispita "B" (9.33)
- ukupan broj osvojenih ECTS kredita 60.00 ili 100.00%
- indeks uspjeha 9.33.

Uvjerjenje se izdaje na osnovu službene evidencije, a u svrhu ostvarivanja prava na: (dječji dodatak, porodičnu penziju, invalidski dodatak, zdravstvenu legitimaciju, povlašćenu vožnju za gradski saobraćaj, studentski dom, studentski kredit, stipendiju, regulisanje vojne obaveze i slično).

Broj:
Podgorica, 31.08.2021 godine



SEKRETAR
[Signature]