

06. 07. 2021			
Општа			
05	7541		

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-347/27 од 12.05.2021. године именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата др Миљана Зиндовића и предложеног ментора за израду докторске дисертације под називом:

„Компаративна анализа имунохистохемијске експресије Stathmin1, E-cadherina, Ki67, p53 и bcl2 у интестиналном и дифузном карциному желуца“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;
2. **Проф. др Филип Вукмировић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Подгорици за ужу научну област Патологија, члан;
3. **Проф. др Наташа Здравковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Интерна медицина, члан;

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Миљан Зиндовић рођен је 23.06.1979. године. Медицински факултет у Крагујевцу уписао је школске 1998/1999. године, а завршио марта 2007. године и стекао звање доктора

звање доктора медицине. Након завршених студија обавио је обавезан приправнички стаж у ЈЗУ Дом здравља Подгорица и положио стручни испит. Од октобра 2008 године до марта 2012. године као доктор медицине је радио у Заводу за хитну медицинску помоћ Црне Горе. Специјалистичке студије из Опште хирургије уписао је марта 2012. године, а завршио јуна 2017. године. Као специјалиста опште хирургије запошљен је на Хируршкој клиници Клиничког центра Црне Горе. Докторске академске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу уписао је школске 2007/2008. године.

Током рада обавио је усавршавања на: The American Austrian Foundation Salzburg Weill Cornell Seminar in Surgery, Salzburg September 2016., The American Austrian Foundation Salzburg Weill Cornell Seminar in Trauma & Emergency Surgery, Salzburg January 2015., 8th Biannual International Symposium of Coloproctology, Beograd, Oktobr 2012., Universita Karlova v Praze X International intensive Course „Bioethics at the Frontiers of Biomedicine“, Prague July 2006., о чему поседује следеће сертификате: Certificate of Seminar in Surgery, Certificate of Seminar in Trauma & Emergency Surgery Certificate of 8th Biannual International Symposium of Coloproctology School of Medicine University of Belgrade, Certificate of International intensive Course.

Током три године основних студија обављао је послове студента демонстратора на предмету патолошка анатомија. Тренутно је ангажован као сарадник у настави на предмету хирургија Медицинског факултета Универзитета Црне Горе.

Чита, пише и говори енглески језик и служи се италијанским језиком.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: *„Компаративна анализа имунохистохемијске експресије Stathmin1, E-cadherina, Ki67, p53 и bcl2 у интестиналном и дифузном карциному желуца“*

Предмет: Имунохистохемијско испитивање експресије и анализа корелације експресије Stathmin1 са пролиферативним индексом, E-cadherinom, експресијом p53 и индексом апоптозе у интестиналном и дифузном карциному желуца и суседном не-туморском ткиву, као и корелација имунохистохемијске експресије Stathmin1, Ki67, E-cadherina, bcl2 и p53 са класичним прогностичким параметрима ових тумора.

Хипотезе студије:

- Између интестиналног и дифузног типа желудачног карцинома постоји разлика у експресији Stathmin1.
- Повишена експресија Stathmin1 је у позитивној корелацији са пролиферативном активношћу, односно са експресијом Ki67, а у обрнутој корелацији са експресијом E-cadherina и p53 и bcl2.
- Повишена експресија Stathmin1 је у позитивној корелацији са метастазама у лимфним нодусима и са удаљеним метастазама.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је први аутор и раду категорије M51 чиме је испунио услов за пријаву теме докторске дисертације:

1. **Zindovic M, Culafic T, Saric D, Zindovic D. Adenocarcinoma of jejunum: case report and literature review. Ser J Exp Clin Res. 2019; doi: 10.2478/sjocr-2019-0079. M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Четврти по учесталости малигни тумор, а други, одмах иза карцинома плућа, узрок смрти од карцинома, са стопом петогодишњег преживљавања мањом од 30%, карцином желуца је значајан здравствени проблем широм свиета. Често клинички прикривен, инфилтрише зид желуца, перитонеум и даје лимфогене и хематогене метастазе које су некада његова прва клиничка манифестација. Ако се додају некомплетна сазнања о преканцерозним лезијама и наслеђу, непотпуно дефинисана патогенеза, и неусклађене класификације, разумљиво је непрестано интересовање истраживача за ову болест.

У патогенези желудачних карцинома опште је прихваћен модел вишеетапне карциногенезе, од H.pylori индукованог хроничног гастритиса преко мултифокалне атрофије, интестиналне метаплазије и дисплазије до карцинома, назване “Correa секвенца“, али између интестиналног и дифузног типа карцинома постоје бројне различитости, како у хистолошком обрасцу раста, тако и у биолошком понашању. За дифузни тип још увек није сасвим прецизирана преканцерозна лезија, није дефинисан на основу хистогенезе (попут интестиналног типа) већ на основу начина раста. Састоји се од

слабо кохезивних ћелија које дифузно инфилтришу желудачни зид и формира мало или нимало жезданих структура. Јавља се претежно код млађих пацијената, док је интестинални тип чешћи код старијих узрасних група. За разлику од интестиналних варијанти које показују тенденцију да метастазирају у јетру, дифузни тип се директно шири у перитонеум и суседне органе. Дифузни карциноми обухватају лезије са различитом прогнозом: од нискоградусних дезмопластичних типова без или са ретким ангио-лимфо-неуралним инвазијама, до високоградусних подтипова са анапластичним ћелијама, али други аутори истичу његову значајно лошију прогнозу у односу на интестинални тип посебно код млађих особа. Поред ових сазнања намеће се и кључно питање, како хронична *H.pylori* инфекција изазива тако различите клиничке исходе? Током *Correa* секвенце се дешавају поремећаји ћелијске пролиферације, диференцијације, адхезије и трансдукције сигнала са акумулацијом генетских алтерација, што води у канцерску трансформацију, а да би дошло до малигне трансформације потребна је активација и сарадња више онкогена. Један од онкопротеина који је спорадично испитиван у желудачној карциногенези је *Stathmin 1*, микротубуларни регулаторни протеин са важном улогом у монтажи и демонтажи деобног вретена. Експресија *Stathmin 1* у туморским ћелијама је повезана са њиховом пролиферацијом и метастазирањем. Високо је експримиран у широком спектру хуманих карцинома, па представља атрактивну мету за антитуморску терапију. Јеон и сарадници су недавно саопштили позитивну корелацију експресије *Stathmin 1* са метастазама, а негативну са дужином преживљавања код дифузног типа желудачног карцинома.

Ћелијска адхезија има важну улогу у регулацији раста, диференцијацији и миграцији ћелија. Кључну улогу у ћелијској адхезији и у одржавању нормалних структура ткива имају кадхерини. Ћелијски адхезиони молекул *E-cadherin* је идентификован као супресор туморске инвазије и метастазирања. Губитак *E*-кадхеринских адхезионих молекула доводи до поремећаја цитоскелета, повећава се миграторна способност ћелија и омогућава њихово одвајање од тумора, што сугерише да промене у експресији *E*-кадхерина могу бити значајан показатељ туморске прогресије. Редукција експресије *E*-кадхерина сигнификантно је удружена са туморском инфилтрацијом, метастазама у лимфним нодусима и лошом прогнозом код карцинома желуца. Пролиферација ћелија је пропорционална туморском расту и прогресији, а најчешће коришћен маркер

пролиферације је пролиферативни нуклеарни антиген- Ki67 који визуелизује не само ћелије у деоби већ и све оне у синтетичкој фази циклуса (у G1,S,G2 i M фази).

p53, осим улоге транскрипционог фактора и „чувара генома“ (заустваља репликацију оштећене ДНК), своју тумор супресорну активност испољава и кроз способност да модулише ћелијску миграцију. Губитак функције p53 повећава мотилитет ћелија што доприноси инвазивности тумора. Апоптоза је важан ниво контроле ткивне хомеостазе којом се елиминишу непожељне ћелије, а узрокована је деловањем p53. Ген *bcl 2* са анти-апоптотичном функцијом је под нисходном регулацијом гена *Wild 53*. Доминација пролиферације над апоптозом обезбеђује раст и прогресију тумора. Постоји више доказа који подржавају хипотезу да изостанак апоптозе може бити важан фактор у еволуцији карцинома и лошег одговора на хемо-и радиотерапију.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања

Узевши у обзир некомплетна сазнања о преканцерозним лезијама, непотпуно дефинисаним патогенезама значај ове студије би био да компаративно испитивање корелације експресије *Stathmina 1* у односу на адхезионе молекуле, индекс пролиферације, апоптотички индекс, и експресију тумор супресорног гена p53, у ова два типа желудачног карцинома расветли неке дилеме везане за фенотипску различитост ова два желудачна карцинома, издвоји болеснике са повишеним ризиком за прогресију болести, што је од значаја за постоперативни третман. Идентификацијом прогностичких параметара пружа се могућност индивидуализације антитуморског третмана, са постоперативном применом антагониста *Stathmina 1*.

Циљ истраживања

Основни циљ ове студије је испитивање утицаја експресије *Stathmina 1* на адхезионе молекуле, пролиферацију и апоптозу у интестиналном и дифузном карциному желуца. У складу са овим поставили смо следеће циљеве истраживања:

1. Испитивање дистрибуције интестиналног и дифузног карцинома желуца у односу на демографске карактеристике испитаника (старост и пол) и у односу на стадијум по ТНМ класификацији (величина примарног тумора, локална туморска инвазија, метастазе у регионалним лимфним жлездама и удаљене метастазе).
2. Анализа интестиналног и дифузног карцинома желуца у односу на локализацију у желуцу и у односу на хистопатолошке карактеристике (хистолошки градус, инвазија лимфатика, ангиоинвазија, перинеурална инвазија, дезмоплазија, инфламаторни инфилтрат и некроза).
3. Имунохистохемијско испитивање експресије Stathmin1, Ki67, p53, bcl2 и E-cadherina у интестиналном и дифузном карциному желуца и у суседном не-туморском ткиву.
4. Анализа корелације експресије Stathmin1 са пролиферативним индексом, E-cadherinom, експресијом p53 и индексом апоптозе у интестиналном и дифузном карциному желуца и суседном не-туморском ткиву.
5. Корелација имунохистохемијске експресије Stathmin1, Ki67, E-cadherina, bcl2 и p53 у интестиналном и дифузном карциному са класичним прогностичким параметрима (из горе наведених тачака 1 и 2).

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Иако је у патогенези желудачних карцинома опште прихваћен модел вишетапне карциногенезе, од *H.pylori* индукованог хроничног гастритиса преко мултифокалне атрофије, интестиналне метаплазије и дисплазије до карцинома, назване “Correa секвенца“, ипак између интестиналног и дифузног типа карцинома постоје бројне различитости, како у хистолошком обрасцу раста, тако и у биолошком понашању.

Планирано истраживање има за циљ боље сагледавање фенотипске сличности и разлике између ова два хистолошка типа тумора. Такође, боље диференцирање болесника са повишеним ризиком за прогресију болести, што је од значаја за постоперативни третман ових пацијената и индивидуализацију антитуморског третмана, са применом антагониста Stathmina 1.

2.7. Метод истраживања

2.7.1 Врста студије

Клиничка експериментална ретроспективна студија

2.7.2. Популација која се истражује

У истраживање ће бити укључено 90 пацијента оба пола, који су оперисани због карцинома желуца на Хируршкој клиници КБЦ Земун. Из наведене популације најмлађи пацијент је мушког пола и у време операције је имао 41 годину, а такође и најстарији пацијент је мушког пола и у време операције је имао 84 године. Код 53 пацијента су верификоване метастазе у лимфним нодусима у време операције, док су удаљене метастазе детектоване код 4 пацијента. Пацијенти који ће бити обухваћени овим истраживањем су углавном са територије Републике Србије.

2.7.3. Узорковање

Узорковање би се вршило насумичним одабиром пацијената (простом рандомизацијом) оперисаних због карцинома желуца, у периоду од почетка 2005. године закључно са 01.06.2014. год. У овом истраживању би се користио биопсијски, оперативни материјал, који је укалупљен у парафинске блокове и архивиран у Служби за патологију КБЦ Земун. На основу стандардних патохистолошких извештаја, из тог периода, би формирали две експерименталне групе. Прву експерименталну групу (n=45) би чиниле оперативне биопсије са интестиналним типом аденокарцинома желуца. Другу експерименталну групу (n=45) би чиниле оперативне биопсије дифузног аденокарцинома желуца. Контролну групу како прве (n=45), тако и друге (n=45) експерименталне групе у овој студији, би чиниле оперативне биопсије здравог ткива желуца (из околине тумора) које се према протоколу узимају из оперативног препарата достављеног Служби за патологију.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле:

- Демографске карактеристике пацијената (старост и пол)
- Локализација тумора

- Макроскопски изглед тумора
- Хистолошки градус тумора
- Инвазија лимфатика
- Васкуларна инвазија
- Перинеурална инвазија
- Метастазе у регионалним лимфним жлијездама
- Метастазе у удаљеним органима
- Стадијум примарног тумора

Зависне варијабле:

- Експресија E-cadherina
- Експресија Ki67
- Експресија stathmin 1
- Експресија p53
- Експресија bcl 2

Материјал и метод

За истраживање би се користио оперативни материјал ресекованих желудаца 90 пацијената, оперисаних на Хируршкој клиници КБЦ-а Земун. У Служби за патологију КБЦ-а Земун према устаљеном протоколу, од сваког оперативног препарата, у зависности од величине, би узимано од 5 до 15 биопсија, укључујући и по 2-3 биопсије околног здравог не-туморског ткива желуца. Након класичне фиксације у 4% неутралном пуферизованом раствору формалдехида, биопсијски материјал биће рутински обрађиван у аутотехникону, калупљен у парафинске блокове и архивиран по припадности свом патохистолошком случају.

Са парафинских блокова оперисаних болесника, би се правили резони дебљине 3-4µ на којима би се примениле следеће методе:

Рутинска Хематоксилин-Еозин метода (H&E), на основу које би добили информације о хистопатолошком типу тумора, хистолошком градусу тумора, дубини инвазије, инвазији лимфатика, ангиоинвазији, перинеуралној инвазији, инфламаторном инфилтрату, дезмоплазији и некрози.

Имунохистохемијска ABC метода са следећим примарним антителима: анти E-cadherin, анти Ki67 и анти stathmin1, анти p53 и анти bcl2- антителима.

Извођење методе

Репрезентативни ткивни исечци пренети на Superfrost+ предметна стакла ће прво бити депарафинисани кроз серију ксилола (4 пута по 5 мин), рехидратисани у серији алкохола (3 пута по 5 мин.), а затим ће се радити демаскирање антигена у цитратном пуферу рН 6.0, у микроталасној пећници (20 минута на 600W). Након испирања у фосфатном пуферу (PBS рН7,49), уследило би блокирање ендogene пероксидазе у трајању од 20 мин у 3% раствору водоник пероксида (H_2O_2) у метанолу. Затим испирање у PBS-у, па инкубација са примарним антителом, преко ноћи на 4^0C . Обележени антигени би након испирања били детектовани помоћу Vectastain Elite ABC кита у коме биотинизовано секундарно антитело реагује са авидинским молекулима коњугованих пероксидазом, са којим би исечци били инкубирани на собној температури 1 сат. Након новог испирања у PBS-у, радила би се визуализација помоћу diaminobenzidine-tetrahydrochloride (DAB), који ће маркирати места антиген-антитело реакције браон бојом, и одрадити контрастно бојење Мауер-овим хематоксилином.

Као позитивне контроле ће се користити узорци инвазивног карцинома дојке, који су раније вишеструко тестирани и сигурно садрже испитиване антигене. Као негативна контрола за имунохистохемијско бојење користите ће се су се узорци ткива третирано не имуним серумом уместо примарног антитела.

Евалуација имунохистохемијске експресије

За евалуацију експресије E-cadherina ће се узимати у обзир само ћелије са ситнозрнастим жуто-браон депозитима локализованим на ћелијским мембранама. Депозити E-cadherina који нису локализовани на ћелијској мембрани већ у цитоплазми се неће вредновати. Експресија E-cadherina ће бити одређивана на основу процента имунореактивних ћелија. Интрамембранозна имунохистохемијска реакција у $<10\%$ ћелија ће се сматрати негативном имунореакцијом (-); присуство интрамембранозне експресије у $\geq 10\%$ ће се сматрати позитивном реакцијом. Имунохистохемијска реакција присутна у $<50\%$ ћелија ће се класификовати као умерена експресија (1+), док ће се позитивна имунохистохемијска реакција у $>50\%$ ћелија класификовати као изражена експресија (2+)

E-cadherina. На идентичан начин ће се радити и евалуација експресије bcl2, али ће се узимати у обзир интрацитоплазматска и/или перинуклеарна експресија овог маркера.

За одређивање вредности експресије Ki67, и p53 ће се узимати у обзир само пребојеност једара, док ће се за евалуацију експресије stathmina 1 узимати у обзир само пребојеност цитоплазме.

За одређивање густине Ki67, stathmina 1 и p53 позитивних ћелија по ареи површине у mm^2 ће се користити многонаменски тестни систем M42 по Weibel-у. Објективним микрометром (Reichert Wien 2mm/200) је калибрисан тестни систем на микроскопу Olympus BH-2, на увећању 400 (10 окулар x 40 објектив), при чему је одређено мерно поље од $0,016\text{mm}^2$. За испитивање густине Ki67, stathmina 1 и p53 позитивних ћелија/ mm^2 ће се бројати сукцесивно по 5 „врхних тачака“. Апсолутна вредност густине позитивних ћелија у „врхој тачки“ ће се одређивати стереометријски (14). Аритметичка средина добијених вредности „врхних тачака“ ће представљати коначан број позитивних ћелија у mm^2 за случај. Затим ће бити одређена медијана и испитаници ће бити подељени у две групе: они са ниским степеном експресије (вредности мање или једнаке вредностима медијане) и они са високим степеном експресије (вредности веће од вредности медијане).

Експресија наведених маркера ће бити евалуирана од стране два истраживача.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка је прерачуната на основу података из студије Arévalo-а и сарадника. У овој студији истраживана је експресија E-cadherina код различитих типова карцинома желуца а најмањи проценат позитивних узорака је био 40%. Студијски узорак је израчунат коришћењем одговарајућег рачунарског програма, за дихотомно, независно обележје посматрања и χ^2 тест. Ниво вероватноће alfa грешке је установљен на 0,05, снаге студије на 0,8, разлике учесталости E-cadherina у два патолошка типа неоплазије је претпостављена на бар 30% а однос броја узорака у контроли и експерименталној групи на 1:1. На основу задатих параметара, прорачунато је да је за прихватање радне хипотезе, да постоји разлика у експресији E-cadherina између две групе, потребно најмање 42 особе у експерименталној групи (оболели) и исто толико узорака у контролној групи. Узимајући у виду наведено, укупни узорак је установљен на 84 испитаника, по 42 у свакој студијској групи.

2.7.6. Статистичка обрада података

Статистичка обрада резултата извршиће се помоћу комерцијалног програмског пакета SPSS (верзија 13). У анализи добијених резултата ће се користити методе дескриптивне статистике за опис карактеристика узорка: апсолутни бројеви и пропорције, мере централне тенденције (аритметичка средина) и мере варијабилитета (стандардна девијација). Нормалност расподеле ће се испитати Kolmogorov-Smirnov-им тестом. За анализу сигнификантности разлика параметарских и непараметарских обележја, између и унутар група ћемо користити χ^2 - тест, Mann-Whitney U-тест, Kruskal Wallis– тест, Studentov t- тест. Уколико унакрсни приказ добијених параметара укаже на високо значајне везе у појединим узајамним односима, радиће се корелациона анализа (Spearmanov коефицијент корелације ранга, Pearsonov коефицијент корелације за параметарска обележја) којом би се одредила права мера њихове повезаности при чему ће се значајност везе доказати значајношћу коефицијента корелације, а јачина везе његовом величином. Применом ROC (receiver operating characteristics) анализе одредиће се граничне вредности за нуклеарни пролиферативни антиген (Ki67), stathmin1, и p53. Тестирање значајности биће одређено на нивоу вероватноће $p < 0.05$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

На основу добијених резултата истраживања моћи ће боље да се сагледају сличности и разлике у адхезионим везама, пролиферативном и апоптотском индексу између интестиналног и дифузног карцинома желуца, што ће делимично разјаснити неке фенотипске разлике које постоје између ова два субтипа желудачног карцинома. Такође, моћи ће боље да се сагледа утицај експресије Stathmina 1 на експресију Ki67, E-cadherina, p53 и bcl 2 у интестиналном и дифузном карциному желуца.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Некомплетна сазнања о преканцерозним лезијама, непотпуно дефинисане патогенезе, различите фенотипске карактеристике, неусклађене класификације, непрестано побуђују интересовање истраживача за ове типове карцинома. Циљ нашег истраживања је компаративно испитивање утицаја експресије Stathmin1 на адхезионе молекуле, пролиферативни и апоптотски индекс у интестиналном и дифузном карциному

желуца. Истраживањем ће бити обухваћени биопсијски узорци интестиналног и узорци дифузног карцинома желуца. На хистопатолошким резевима дебљине 3-4 μ , ће бити примењене класична Н&Е и имунохистохемијска АВС метода са анти Stathmin1, Ki67, E-cadherin, p53 и bcl 2 антителима. За сваки појединачан случај ће се одредити уобичајени прогностички параметри: стадијум тумора, хистолошки градус, присутност лимфне, ангио- и перинеуралне инвазије, присуство метастаза у лимфним нодусима и удаљене метастазе. Након тога би се радила квантитативна анализа експресије Stathmin1, Ki67, p53 и bcl 2 и E-cadherina. Добијене вредности би се даље користиле за одређивање прогностичког значаја експресије Stathmin1 у односу на пролиферативни, апоптотски индекс и на адхезионе везе, као и у односу на класичне клиничке прогностичке параметре тумора. Очекујемо да ћемо на основу добијених резултата истраживања моћи боље да сагледамо фенотипске сличности и разлике између интестиналног и дифузног карцинома желуца. Такође, да издвојимо болеснике са повишеним ризиком за прогресију болести, што би било од значаја за постоперативни третман ових пацијената и примену индивидуалног антитуморског третмана, са антагонистом Stathmina 1.

3. Предлог коментора

Због специфичности теме и методологије истраживања комисија предлаже коменторе ове докторске дисертације сходно мишљењу Већа за докторске студије и Комисије за постдипломске студије и научно истраживачки рад **проф. др Слободан Милисављевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија и **проф. др Весну Станковић**, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија. Проф. др Слободан Милисављевић и проф. др Весна Станковић испуњавају услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама. Истовремено поседујући одговарајуће стручне и научне компетенције које су у вези са предложеном темом.

3.1. Компетентност коментора

Радови проф. др Слободан Милисављевић

1. Milošević B, Milisavljević S, Dončić N, Arsenijević M, Mrvić S, Stojković D, Marić N, Spasić M. Flail Chest in a Polytraumatized patient: Management and Treatment–Case report. *Vojnosanit Pregl.* 2017;74(8):786-90
2. Spasić M, Arsenijević M, Dončić N, Mrvić S, Stojković D, Milošević B, Milisavljević S. A Rare Case of Traumatic Chylothorax after Blunt Thoracic Trauma: Case Report. *Srp Arh Celok Lek.* 2017;145(1-2):73-76.
3. Stepanovic ZL, Milisavljevic SS, Prodanovic NS, Stahel PF; With expert commentary by. Open scapulothoracic dissociation. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(4):698-700
4. Jeremic B, Filipovic N, Milicic B, Milisavljevic S. Radiation therapy (RT) and chemotherapy (CHT) in stage II non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical entity neglected by radiation oncologists? *Lung Cancer* 2015;90(3):622-3
5. Marić N, Stanić V, Ristanović A, Cvijanović V, Milisavljević S. A single incision transaxillary thoracoscopic sympathectomy. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71(5):432-7.
6. Jeremić B, Miličić B, Milisavljević S. Radiotherapy alone vs. radiochemotherapy in patients with favorable prognosis of clinical stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2013; 14(2):172-180.

3.2. Компетентност коментора

Радови проф. др Весна Станковић

1. Savic M, Arsenijevic A, Milovanovic J, Stojanovic B, Stankovic V, Rilak Simovic A, Lazic D, Arsenijevic N, Milovanovic M. Antitumor Activity of Ruthenium(II) Terpyridine Complexes towards Colon Cancer Cells In Vitro and In Vivo. *Molecules.* 2020;25(20):4699.
2. Marković M, Jurišić V, Petrović M, Dagović A, Stanković V, Mitrović S. Appearance of ductal breast and colon carcinoma with gastrointestinal stromal tumor (GIST) in a female patient: an extremely rare case. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):613-617.

3. Paunović MG, Matić MM, Stanković VD, Milošević MD, Jevtić VV, Trifunović SR, Ognjanović BI. Evaluation of Toxic Effects of Novel Platinum (IV) Complexes in Female Rat Liver: Potential Protective Role of Resveratrol. *Cell Biochem Biophys*. 2020. doi: 10.1007/s12013-020-00953-y.
4. Katanić J, Matić S, Pferschy-Wenzig EM, Kretschmer N, Boroja T, Mihailović V, Stanković V, Stanković N, Mladenović M, Stanić S, Mihailović M, Bauer R. *Filipendula ulmaria* extracts attenuate cisplatin-induced liver and kidney oxidative stress in rats: In vivo investigation and LC-MS analysis. *Food Chem Toxicol* 2017; 99:86-102.
5. Stankovic V, Mitrovic S, Jancic S, Knezevic M, Azanjac G, Tanaskovic I. Correlation of p53 expression levels with the degree of histological differentiation histological stages of colorectal carcinomas. *HealthMed* 2011;5(1):151-164.

Научна област дисертације

Медицина, изборно подручје: Експериментална и примењена хирургија

4. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;
2. **Проф. др Филип Вукмировић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Подгорици за ужу научну област Патологија, члан;
3. **Проф. др Наташа Здравковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Интерна медицина, члан;

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове, Комисија закључује да кандидат др Миљан Зиндовић испуњава све услове прописане Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука да приступи изради докторске дисертације.

Комисија је утврдила да се ради о оригиналном научном делу које има за циљ да испита утицај експресије Stathmina 1 на адхезионе молекуле, пролиферацију и апоптозу у интестиналном и дифузном карциному желуца. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија је јасна.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Миљана Зиндовића: “Компаративна анализа имунохистохемијске експресије Stathmin1, E-cadherina, Ki67, p53 и bcl2 у интестиналном и дифузном карциному желуца“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;

2. **Проф. др Филип Вукмировић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Подгорици за ужу научну област Патологија, члан;

3. **Проф. др Наташа Здравковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научне области Интерна медицина, члан;

У Крагујевцу, _____ 2021. године