

ПРИМУЉЕНО 10. 01. 2022			
Орг. јед.	Број	Година	Број лист
05	125		

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ
ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-888/19 од 10.11.2021. године именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Наде Цицмил Сарић под називом:

„Утицај заступљености тумор инфилтришућих лимфоцита на клинички исход код болесница са раним стадијумом рака дојке”

Чланови су:

1. Проф. др Иван Јовановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија и ванредни професор за ужу научну област Онкологија, председник;
2. Доц. др Марко Спасић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
3. Доц. др Душко Дунђеровић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Патологија, члан

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

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Нада Цицмил-Сарић је рођена 19.8.1957. у Сарајеву гдје је завршила основу школу, гимназију (као носилац златне значке Огњен Прица), петогодишње студије медицине (са просечном оценом 8,3), обавила приправнички стаж и положила стручни испит. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2013/14., изборно подручје Онкологија. Усмени докторандски испит положила је 2017. године. Од 2010. године ради на Институту за онкологију КЦЦГ. Познаје рад на рачунарима (Word, Excel, PowerPoint, SPSS) и говори два страна језика (енглески, француски).

2.2. Наслов, предмет и хипотеза дисертације

Наслов: Утицај заступљености тумор инфилтришућих лимфоцита на клинички исход код болесница са раним стадијумом рака дојке

Предмет: Анализа заступљеност укупних тумор инфилтришућих лимфоцита као и Т лимфоцита: CD4, CD8, CD3 и В лимфоцита: CD20 у хистолошком матријалу од оперативног захвата код болесница са раком дојке стадијума Т1 до Т3 са позитивним и негативним статусом лимфонода аксиле и корелација са клиничким и патохистолошким карактеристикама.

Хипотезе:

- 1) Постоји позитивна корелација између заступљености тумор инфилтришућих лимфоцита као и CD3, CD4, CD8, лимфоцита и експресије HER2 у тумору
- 2) Постоји негативна корелација између заступљености тумор инфилтришућих лимфоцита као и CD4, CD8, CD3 и CD 20 лимфоцита и степена експресије стероидних рецептора у тумору
- 3) Постоји разлика у заступљености тумор инфилтришућих лимфоцита као и CD4, CD8, CD3 и CD20 лимфоцита у односу на хистолошки подтипа тумора: већа

заступљеност тумор инфилтришућих лимфоцита је присутна код дукталног него код лобуларног инвазивног рака дојке

- 4) Постоји позитивна корелација између заступљености тумор инфилтришућих лимфоцита као и CD3,CD4, CD8 лимфоцита и величине тумора, хистолошког градуса тумора и статуса аксиларних лимфонода
- 5) Постоји позитивна корелација између заступљености CD20 лимфоцита и хистолошког градуса тумора
- 6) Постоји негативна корелација између заступљености тумор инфилтришућих лимфоцита као и CD3,CD4, CD8 лимфоцита и животне доби жене
- 7) Не постоји корелација између заступљености тумор инфилтришућих лимфоцита и мјеста примарне појаве релапса болести

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат др Нада Цицмил Сарић је публиковала рад у часопису категорије M51, који се објављује на једном од водећих светских језика, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације:

Cicmil-Sarić N, Lekić S, Branković-Magić M, Krivokuća A. Health care priority and rare malignant diseases: Orphan therapy in BRCA 1/2 mutated ovarian cancer- experience from Montenegro. Med J (Krag) 2019; 53(2): 64-69. M51

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Карцином дојке као најчешћи злоћудни тумор код целокупне женске популације чини више од 20% свих малигних болести жена. Годишња инциденца ове болести у свету је преко 2,1 милиона. Годишњи морталитет у свету је више око 627 000. У Европи од рака дојке годишње умре око 137 700 жена. Кумулативна вероватноћа оболевања износи око 12, 5%, односно, може се очекивати да ће једна од осам жена у току свог живота оболети од ове болести. Gu-Trantein и сарадници су у свом истраживању утврдили да Т лимфоцити чине 75%, В лимфоцити мање од 20%, моноцити око 10%, НК ћелије мање од 5% од укупних тумор инфилтришућих леукоцита. Ruffel и сарадници су такође доказали доминацију CD3+Т тумор инфилтришућих лимфоцита. Већину CD3+ лимфоцита су чинили CD4+ и

CD8+ T лимфоцити. В лимфоцити су мање заступљени у лимфоцитном инфилтрату малигних тумора, сходно томе, мање се зна о њиховој функцији. Такође, постоји мало доказа о ефикасном деловању тумор инфилтришућих В лимфоцита против ћелија рака. Последњих деценија је установљено да тумор инфилтришући лимфоцити (TILs) играју битну улогу у имунолошком посредовању и одговору на неoadјувантну и адјувантну хемиотерапију и побољшању клиничког исхода у свим подтипovima рака дојке.

2.5. Значај и циљ истраживања

Заступљеност укупних тумор инфилтришућих лимфоцита као и CD4, CD8, CD3 и CD20 позитивних субпопулација лимфоцита може да представља независтан прогностички фактор код болесница оперисаних у раном стадијуму рака дојке. Истраживање ће дати допринос вредновању имуноскура и разматрању његовог укључивања у спектар већ усвојених TNM чинилаца при доношењу одлуке о (не)постојању индикација за примену адјувантне медикаментозне терапије, индивидуализацији циљаног третмана и позиционирању системске терапије у одговарајућу терапијску линију. Резултати истраживања ће допринети даљем развоју и усмеравању актуелних радова о имунотерапији рака дојке.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Уочљиво је да сви подтипови рака дојке имају туморе с ниским, средњим или високим инфилтратом TILs. Троструко негативни карцином дојке (TN) највероватније има туморе са лимфоцитним инфилтратом названим лимфоцитом који делује на рак дојке, тако што обезбеђује највећу корист у преживљавању код сваких 10% повећања TILs. Већина HER2 + карцинома дојке има сличан ниво имунског инфилтрата као TN карцином дојке, али присутност TILs није показала исту корист за преживљавање. Стероид рецептор позитивни, HER2 негативни тумори, имају тенденцију да показују најмањи леукоцитни инфилтрат. Тумори с високим TILs могу такође имати повећану експресију PD-L1 што би могло бити разлог да „triple negativni “ карцином дојке показује најснажнији клинички одговор на терапију инхибиторима сигналних тачака имунског одговора. Тумори са средњим и нижим нивоом лимфоцитног инфилтрата пре третмана, с друге стране, могу имати користи од интервенција које могу повећати TILs. Примери ових интервенција укључују специфичне

типове цитотоксичне хемиотерапије, зрачење и примену вакцина. Због тога, системска процена TILs и специфичних популација TILs могу бити у стању да утичу на прогнозу и да воде одговарајуће секвенционирање терапије код карцинома дојке. Због сложености микрооколине тумора и међусобне интеракције туморских компоненти, развој нових, комбинованих терапија које циљају на различите механизме укључене у прогресију тумора, може отворити нову еру у лечењу рака дојке као што је то већ доказано кад је реч о бројним другим малигним туморима. Могућност оцене и процене имунског контекста тумора ће бити кључни инструмент за идентификацију подгрупа пацијената са високим ризиком за релапс ради модификације терапије и одређивања болесника за адјувантно лечење. Утврђена стандардизована имунопатолошка процена, као што је имуноскор, придодата TNM класификацији, може бити од темељне важности за пружање високо унапређеног прогностичког и највероватније предиктивног инструмента који ће бити имплементиран тек након спровођења великих проспективних студија. Резултати примене инхибитора имунских контролних тачака у циљу инхибиције избегавања имунског одговора на тумор су већ постали „врућа тачка“ у истраживању биолошке терапије малигнух болести. Остају бројни проблеми као што су: тражење идеалних биомаркера за процену учинка, истраживање различитих модела комбинација третмана, јасно разумевање механизма резистенције.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Планирана је ретроспективно-проспективна, клиничко-експериментална, обсервациона студија.

2.7.2. Популација која се истражује

Испитаници у студији су 100 резидената, здравствених осигураница Црне Горе, код којих је дијагностикован рак дојке T1-T3, а које су оперисане на одјељењу грудне хирургије КЦЦГ, Подгорица. Праћење свих 100 укључених болесника ће у целости спровести кандидат за узраду докторске дисертације у периоду од иницијалног лечења (операција), до тренутка радиолошким имицингом установљене прогресије болести (локално; друга дојка; удаљена метастаза/метастазе: PFS), односно смртог исхода: због основне малигне болести,

неког другог познатог или непознатог узрока: (OS), у складу са важећим алгоритмом контролних прегледа за оболеле од рака дојке и настављено до дана закључивања студије. Хистопатолошка и имунохистохемијска обрада узорака ће се радити у Центру за патологију КЦЦГ. Дијагностика болесника подразумева: анамнезу са клиничким прегледом, лабораторијску: хематолошку и биохемијску обраду серума, конвенционалну радиографију плућа и срца, мамографију, ултразвук дојки, ултразвучни преглед абдомена, *core* биопсију са хистопатолошком верификацијом: Алтернативно: СТ ендокраниума; радиографија плъоснатих костију скелета; сцинтиграфија скелета; СТ абдомена; MR дојки, PET СТ. Операција у куративном интену се обављају у форми поштедне операције: лампектомије, квадрантектомије, или радикалне интервенције: мастектомије уз дисекцију лимфонода ипсилатералне аксиле. Хемиотерапија се примењује на Институту за онкологију КЦЦГ у Подгорици. Зрачење се спроведи на Институту за онкологију КЦЦГ, Подгорица. Болеснице се контролишу на Институту за онкологију КЦЦГ. Студија неће укључити болеснике у одмаклој локорегионалној болести: са ангажовањем коже и туморе > 5cm., обострани рак дојке, пацијенткиње у иницијално IV метастатском стадијуму као ни болеснице које су примале неoadјувантну хемиотерапију.

2.7.3. Узорковање

Узорковање ће се обавити одабиром болесница у складу са у овој секцији наведеним инклузионим критеријумима. За узорковање и стратификацију ће се користити медицинска документација Центра за грудну хирургију КЦЦГ, медицинска документација и укалупљени материјали оперативних архивираних узорака Центра за патологију КЦЦГ Подгорица и медицинска документација Института за онкологију у Подгорици. Биће коришћени и публиковани подаци статистике Института за јавно здравље Црне Горе. Групе ће бити формиране на основу: социо-демографских фактора (животна доб: до 40 и изнад 40 година), локализације тумора: десно/лево односно у односу на четири квадранта и пету, централну, ретроареоларну регију дојке; pTNM, односно: величину тумора, статус аксиларних лимфонода, хистолошки подтип, хистолошки градус, статус стероидних рецептора и HER2 рецептора. У постоперативном периоду пацијенти су ће бити подељени у групу која је примала и групу која није примала адјувантну хемиотерапију (врста протокола и број циклуса), а у тренутку прогресије на олиго/полиметастаску болест у

односу на број и место појаве примарног релапса. Временом до прогресије болести се дефинише време протекло од датума операције до установљавања релапса методом радиолошког имицинга, а укупно преживљавање представља време од операције до леталног исхода које је регистровано на основу медицинске документације која се односи на хоспиталне податке, податке из архиве амбулантних прегледа и дневне болнице који означавају летални егзитус односно време када су пацијенткиње престале да се јављају на прегледе и податке који су добијени разговором са породицом болесница.

Хистопатолошки тип болести ће се одредити на основу предлога патохистолошке класификације карцинома дојке Светске здравствене организације (WHO), а стадијум болести, карцинома дојке се утврђује на основу процене величине тумора (тумор), статуса лимфних чворова (нодус) и присуства метастаза (метастаза) -TNM система Америчког комитета за карциноме (AJCC- engl. *American Joint Committee on Cancer*), *VIIIth edition*, 2018. Степен хистолошког градуса се одређује у складу са *Nottingham grading system*. Користиће се микроскоп Nikon Eclipse 80, увећање објектива 40x, окулар CFI 10x/22. Прво се врши макроскопска анализа препарата дефинисањем, изгледа, величине и локализације тумора, установљава се присуство метастаза у лимфним чворовима, хистолошки подтип тумора, хистолошки градус тумора, присуство лимфоцитног инфилтрата у тумору и материјал се узима за HE бојење. Материјал се обрађује у ткивном процесору током 18-22 сата, кроз серију 70%, 96% и апсолутног алкохола, ксилол и парапласт. Након тога се врши калупљење материјала, резање на дебљину од 4-5 μ m, стављање реза ткива на предметна стакла, отапање у термостату на 100 до 120°C, 30-60 минута, депарафинисање са ксилолом, 96%, 70% алкохолом, испирање и бојење. Бојење се врши Hematoxilin/Eosin стандардном методом, уради се дехидратација и монтирање покровног стакалцета. Имунохистохемијска анализа ће се радити методом EnVision TM FLEX, High ph (Link) у апарату Dako Autostainer Link 48. За одерђивање тумор инфилтришућих лимфоцита користиће се следећа антитела: CD4, Monoclonal Mouse Clone 4B12, RTU; CD8 Monoclonal Mouse Clone 144B, RTU, CD20, MxH, Monoclonal Mouse Clone L26 RTU, CD3, MxH Monoclonal Mouse Clone F7.2.38. За анализу статуса стероидних рецептора ћемо користити : ER: RxH, рецептор α clone EP1, RTU; PR: MxH Progesterone Receptor , clone PgR636, RTU; За анализу HER2/c-erbB-2 протеина користимо Ventana, anti-HER2/neu/4B5 Rabbit Monoclonal Primary Antibody.

Резање се врши на дебљину од 3-4 μ m, па се исјечак ставља на предметно Superfrost стакло. Препарат се отапа 24 сата на 60 °C, у термостату. Врши се претретман кувањем у пуферу рН 9.0, блокирање пероксидазом, додавање примарног антителија по фабричком проспекту, додавање секундарног мишијег антителија, EnVision , додавање визуелизације (DAB Chromogen) и контрастно бојење хематоксилином. Следи дехидратација и монтирање покровног стакалцета.

Вредновање и тумачење резултата: Вредновање резултата анализе стероидних рецептора је следеће. H-score: % јако позитивних туморских ћелија (мисли се на интензитет бојења) $\times 3$; % средње позитивних једара $\times 2$; % слабо позитивних једара $\times 1$. Резултат: 0-50= негативан; 50-100= слабо позитиван; 100-150= средње позитиван; >150 = јако позитиван.

Тумачење резултата анализе HER2: HER2 3+: • Циркумферентно мембранско бојење које је комплетно, интензивно и унутар $>10\%$ туморских ћелија; • Лако се процјењује коришћењем малог увећања на микроскопу и посматра унутар хомогене и сусједне инвазивне ћелијске популације

HER2 2+: • Потпуно или некомплетно (латеробазално) слабо или умјерено мембранско бојење у оквиру $> 10\%$ туморских ћелија; • Комплетно и циркумференцијално мембранско пребојавање које је интензивно и унутар $\leq 10\%$ туморских ћелија

HER2 1+: Непотпуно бојење мембране које је слабо / једва примјетно

HER2 0: Нема пребојавања

При анализи ће се тумор инфилтришући лимфоцити одређивати семиквантитативно и у узорку налазити „hot spots“ тако што ће се регистровати број позитивних ћелија у десет видних поља и тиме установити проценат. Сабирањем највећег и најмањег процента и аритметичком средином ће се установити медијана. Тако би се вредности пронађених тумор инфилтришућих лимфоцита које су изнад установљене медијане сматрале и чиниле групу „high“ а оне испод медијане групу „low“.

2.7.4. Варијабле

Независне варијабле: демографске карактеристике испитиване популације, локализација и величина тумора, хистолошки градус.

Зависне варијабле: време које ће протећи до релапса болести, прво место или места на којима ће се релапс појавити.

Збуњујуће варијабле: коморбидитети, тип операције, зрачна терапија, болеснице које нису примале адјувантну хемиотерапију, хемиотерапијски протокол, број апликованих циклуса, третман спроведен у метастатском сетингу болести (након прогресије).

2.7.5. Снага студије и величина узорка

У консултацији са статистичарем, одређена је величина статистички значајног узорка од 100 болесница које су одабране према претходно установљеним инклузионим критеријумима. Величина узорка је прорачуната у складу са примарном хипотезом а на основу података из претходно урађених студија. Узети су у обзир епидемиолошки подаци о инциденци рака дојке у Црној Гори: подаци Института за јавно здравље Црне Горе, подаци интрахоспиталног регистра Института за онкологију КЦЦГ, као и број пацијенткиња који су оперисане на годишњем нивоу према архиви одјељења за грудну хирургију Хируршке клинике КЦЦГ. Ниво вјероватноће α грешке је установљен на 5% ($p < 0,05$), снаге студије на 0,8.

2.7.6. Статистичка обрада података

За статистичка тестирања ће се користити статистички програмски пакет SPSS for Windows (13.0). Најприје ће све варијабле бити описане класичним дескриптивним методама статистике. Атрибутивна обележја ће бити описана апсолутним и релативним бројевима, а нумеричка обележја мерама централне тенденције (аритметичка средина, медијана и распон) и мерама варијабилитета (стандардна девијација, минимална и максимална вредност). Добијени резултати биће приказани табеларно и графички. За испитивање односа између активности TILs и времена преживљавања без знакова болести односно укупног преживљавања као суделујућег фактора за вероватноћу релапса и преживљавање болесника, биће примењена Каплан-Мајер анализа. Поређење преживљавања између испитиваних група ће бити приказано Long Rank тестом. Односи између густине инфилтрата и различитих клиничко-патолошких прогностичких варијабли биће одређени применом χ^2 теста за независне узорке. Да би се утврдила повезаност између степена густине инфилтрације лимфоцита у тумору са клиничко-патолошким показатељима тумора, биће примењен Спирманов коефицијент ранг корелације (Spirman's rho). Сохова регресиона анализа ће бити употребљена за испитивање утицаја различитих прогностичких

показатеља и нивоа густине лимфоцитног туморског инфилтрата на релапс односно смртни исход болести.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ово истраживање покаже начин повезаности тумор инфилтришућих Т лимфоцита (TILs) као и CD8, CD4, CD3 и CD20 позитивних субпопулација лимфоцита са исходом, односно временом до прогресије болести и преживљавањем код пацијенткиња оперисаних у раном стадијуму карцинома дојке. Улога и значај инфилтришућих В лимфоцита у прогнози болести као и евентуално постојање повезаности заступљености и места примарног релапса болести до сада нису у већој мери истраживани па би студија у овом сегменту представљала један од корака за даља истраживања у циљу установљавања улоге хуморалног имунитета као прогностичког односно предиктивног фактора. Добијени резултати могуће повезаности степена заступљености (TILs) као и CD8, CD4, CD3 и CD20 позитивних субпопулација лимфоцита са учесталашћу и/или хронологијом појављивања секундарних депозита на одређеним локализацијама, могле би усмерити даља истраживања у циљу могуће превенције као и хронологије и алгоритма контролних прегледа код болесника. Резултати студије би дали допринос актуелној идеји да се постојећи TNM систем допуни системом имуноскура (за који још не постоји концензус), дали би допринос рационалнијој примени адјувантне хемиотерапије у контексту одржавања како дужине тако и квалитета живота.

2.9. Очекивани садржај дисертације

Истраживањем ће бити обухваћено 100 болесница, осигураница Фонда Здравства Црне Горе, оперисаних од рака дојке стадијума од T1 до T3 са негативним и са позитивним статусом аксиларних лимфних чворова. Биће урађена имунохистохемијска анализа свих узорака тумора, одређена укупна заступљеност тумор инфилтришућих као и проценат В, и Т лимфоцита, подтипова CD4 и CD8, ко-рецептора CD3 и CD20 лимфоцита појединачно и установљена њихова медијана. Заступљеност тумор инфилтришућих лимфоцита као и CD4, CD8, CD3 и CD20 субпопулација ће бити испитана у односу на хистолошки подтип, степен диферентованости, величину тумора, присуство метастаза у лимфним чворовима аксиле, менструални статус, социодемографске факторе, статус стероидних рецептора, статус

HER2 рецептора, као и место и време првог релапса и време укупног преживљавања. Истраживање ће дати допринос вредновању имуноскура и разматрању његовог укључивању у спектар већ усвојених TNM чинилаца при доношењу одлуке о (не)постојању индикација за примјену адјувантне медикаментозне терапије, индивидуализацији циљаног третмана и позиционирању системске терапије у одговарајућу терапијску линију. Резултати истраживања ће допринети даљем развоју и усмеравању актуелних радова о имунотерапији рака дојке.

3. Предлог ментора

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже **проф. др Филипа Вукмировића**, редовног професора Медицинског факултета Универзитета у Подгорици за ужу научну област Патолошка анатомија.

проф. др Филип Вукмировић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови проф. др Филипа Вукмировића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Vukmirovic F, Zejlinovic N, Ivovic J. Liposarcoma of the paratesticular tissue and spermatic cord: A case report. *Vojnosanit Pregl.* 2013;70(7): 693-696.
2. Vukmirovic F, Vukmirovic M, Tomasevic-Vukmirovic I, Kavarić P. Renal Lipoma: a case report. *Central European Journal of Medicine.* 2013; 8(3): 328-330.
3. Vukmirovic F, Tomasevic-Vukmirovic I, Vukmirovic M. Clinicopathological features of ovarian Brenner tumors in Montenegro. *Central European Journal of Medicine.* 2013; 8(2): 146-148.
4. Milosevic V, Vukmirovic F, Krstic M, Zindovic M, Stojanovic D, Jancic S. Involvement of leptin receptors expression in proliferation and neoangiogenesis in colorectal carcinoma. *J BUON* 2015; 20(1): 100-108.

5. Milosevic V, Vukmirovic F, Zindovic M, Krstic M, Milenkovic S, Jancic S. Interplay between expression of leptin receptors and mucin histochemical aberrations in colorectal adenocarcinoma. Rom J Morphol Embryol. 2015, 56(2 Suppl):709–716.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Онкологија.

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Иван Јовановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија и ванредни професор за ужу научну област Онкологија, председник;
2. **Доц. др Марко Спасић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
3. **Доц. др Душко Дунђеровић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Патологија, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат Нада Цицмил Сарић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

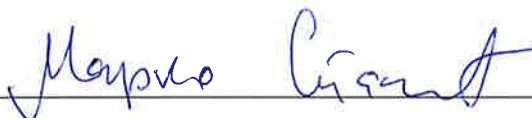
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Наде Цицмил Сарић под називом „Утицај заступљености тумор инфилтришућих лимфоцита на клинички исход код болесница са раним стадијумом рака дојке” и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Иван Јовановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија и ванредни професор за ужу научну област Онкологија, председник



Доц. др Марко Спасић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан



Доц. др Душко Дунђеровић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Патологија, члан



У Крагујевцу, новембар 2021.

