

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовао комисију 18.03.2019. , Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>1. Проф. др Мирослав П. Илић, редовни професор, ужа научна област Максифацијална хирургија, избор у звање 17.04.2014, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду</p> <p>2. Доц. др Александра Фејса Леваков, доцент, ужа научна област хистологија и ембриологија, избор у звање 26.01.2017., Медицински факултет Универзитета у Новом Саду</p> <p>3. Доц. др Слободан Лончаревић, доцент, ужа научна област Максифацијална хирургија, избор у звање 08.09.2017. , Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Ивана Радојица Мијатов</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 01.02.1978. Зрењанин, Република Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Медицински факултет, Универзитет у Београду, доктор медицине 2004.год.</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2011. год. , Докторске академске студије клиничке медицине</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:</p>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
<p>„ Утицај дубине инвазије тумора оралног планоцелуларног карцинома на појаву метастаза у лимфним чворовима врата“</p>

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

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

Докторска дисертација је прегледно написана на 143. странице У њој су садржани сви саставни делови научног рада, уобличени у осам поглавља – Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци, Литература и Листа скраћеница. У раду постоји 13 слика, 22 табеле и 31 графикон. У поглављу Литература наведено је 252 библиографске јединице.

У уводном делу дисертације кандидат је указао на комплексност проблематике којом ће се бавити у свом истраживању. Описана је анатомија оралне регије, и хистологија исте. Прегледно је описана епидемиологија оралног планоцелуларног карцинома. Наведени су етиолошки фактори који доводе до појаве оралног планоцелуларног карцинома и објашњен је њихов механизам деловања. Представљени су ставови о молекуларног патогенези оралног планоцелуларног карцинома. Систематично су представљене преканцерозе оралне регије и преканцерозна стања. Објашњена је ТНМ класификација тумора оралне регије, као и клиничка презентација и дијагностичке технике које се користе у поступку постављања дијагнозе оралног планоцелуларног карцинома. У уводу дисертације је објашњен пут метастазирања оралног планоцелуларног карцинома у регионалне лимфне чворове као и начин метастазирања у удаљене органе. Представљене су методе лечења оралног планоцелуларног карцинома: хируршке, хемиотерапеутске и радиотерапеутске.

Циљеви ове докторске дисертације су били да се утврди да ли постоји корелација између дебљине тумора оралног планоцелуларног карцинома мерене на хистопатолошком препарату и дебљине тумора оралног планоцелуларног карцинома мерене током преоперативног прегледа пацијената компјутеризованом томографијом. Спроведено истраживање је такође имало за циљ са утврди да ли дубина инвазије тумора и волумен тумора оралног планоцелуларног карцинома могу бити предиктивни фактори за појави регионалних цервикалних метастаза.

Студија је спроведена на Клиници за максилофацијалну хирургију Клиничког центра Војводине у Новом Саду. У студију је било укључено 65 консекутивних пунолетних болесника оба пола код којих је утврђено постојање оралног планоцелуларног карцинома на основу клиничког прегледа и *punch* биопсије и хистопатолошке верификације. Свим болесницима је начињен преглед главе, врата и грудног коша компјутеризованом томографијом у циљу дефинисања ТНМ статуса. На основу снимака добијених овим прегледом измерена је радиолошка дебљина тумора. Сви болесници су оперисани у општој анестезији, начињена је аблација тумора уз пратећу ресекцију донје вилице уколико је постојала туморска инфилтрација и одговарајућу дисекцију врата у зависности од клиничког и радиолошког налаза. Препарат тумора и дисеката врата је постављен на подлогу и обележен у позицији у којој се налазио у устима и врату. Препарат је прегледан од стране истог патолога, начињена су макроскопска мерења (највећи дијаметар тумора, најмањи дијаметар тумора, дебљина тумора) и микроскопска мерења (дубина инвазије тумора). На основу података добијених овим мерењем рачунат је волумен тумора према формули:

$V_T = \pi/6 \times \text{максимални дијаметар } A \text{ (cm)} \times \text{минимални дијаметар } B \text{ (cm)} \times \text{дебљина тумора (cm)}$.

Анализа прикупљених података је спроведена одговарајућим статистичким методама: предпоставка о нормалности тестирана је *Shapiro Wilk* тестом, *Pearson*-ов тест корелације је кориштен за испитивање постојања линеарне везе између две варијабле са нормалном расподелом док је *Spearman*-ов тест корелације употребљен код варијабле које немају нормалну расподелу. Т тест је кориштен за испитивање постојања разлике у средњим вредностима два независна узорка код обележја које прате нормалну расподелу док је *Mann Whitney U* тест кориштен кад обележја не прате нормалну расподелу. Помоћу χ^2 теста утврђено је постојање зависности две категоријалне варијабле док је бинарна логистика регресија употребљена за испитивање предиктивних фактора који имају утицај на исход бинарне варијабле конкретно на испитивање фактора који имају утицај на појаву цервикалних нодалних метастаза. Сва тестирања су спроведена на нивоу статистичке значајности од 0,05. Резултати су у дисертацији детаљно и систематски представљени, приказани су табеларно и графички.

Добијени резултати су у дискусији рада систематски компарирани са резултатима других савремених истраживања из ове области.

Након дискусије изведени су закључци у складу са почетним хипотезама истраживања.

Закључује се да постоји статистички значајна корелација између дебљине тумора оралног планоцелуларног карцинома измерене компјутеризованом томографијом и светлосним микроскопом. Такође закључује се да дубина инвазије тумора оралног планоцелуларног карцинома измерена светлосним микроскопом већа од 7мм представља предиктивни фактор за појаву регионалних цервикалних метастаза. Као предиктиван фактор за појаву регионалних цервикалних метастаза издвојио се волумен тумора већи од 4cm³. Такође је утврђено да постоји статистички значајна корелација између волумена тумора оралног планоцелуларног карцинома и броја метастатски измењених чворова.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов: „ Утицај дубине инвазије тумора оралног планоцелуларног карцинома на појаву метастаза у лимфним чворовима врата“ је прецизно и јасно формулисан, разумљив, у складу са тематиком коју ова дисертација обрађује.

Увод: представља систематичан опис области којом се ова дисертација бави. Наведена је анатомија и хистологија оралне регије, описана је епидемиологија и етиологија оралног планоцелуларног карцинома као и молекуларна биологија истог. Представљене су преканцерозе оралне регије као и преканцерозна стања. Такође је детаљно и таксативно представљена клиничка презентација оралног планоцелуларног карцинома и дијагностичке технике које се користе приликом дијагностиковања истог као и ТНМ класификација која се користи ради утврђивања стадијума болести. Представљени су путеви метастазирања оралног планоцелуларног карцинома како у регионалне лимфне чворове тако и у удаљене органе. Детаљно су представљене технике хируршког лечења оралног планоцелуларног карцинома, као и компликације истих. Представљене су и конзервативне технике лечења (хемиотерапија и радиотерапија) . Систематично је представљено преживљавање болесника са оралним планоцелуларним

карциномом.

Комисија је мишљења да је наслов рада прецизно и јасно формулисан, у складу са темом истраживања, као и да је у уводном поглављу на одговарајући начин објашњена област и тема којом ће се ово истраживање бавити. Увод је написан разумљиво и систематично обрађује у целини проблематику која је тема ове дисертације.

Циљеви истраживања: су јасно формулисани на начин који омогућава једноставно доношење конкретних закључака. У складу са дефинисаним циљевима истраживања логично су изведене хипотезе, разумљиво и јасно дефинисане, научно оправдане. Из њих јасно следи да ће у овом истраживању бити утврђено постојање корелације дебљине тумора мерене компјутеризованом томографијом и светлосним микроскопом као и предиктивни значај дубине инвазије тумора и волумена тумора на појаву цервикалних нодалних метастаза.

Комисија је мишљења да су циљеви истраживања адекватно дефинисани, а да су у односу на њих логично и реално постављене хипотезе.

Материјал и методе рада: одабрани су и испланирани по принципима методологије научноистраживачког рада у медицини. Истраживање је претходно одобрено од стране Етичког одбора Клиничког центра Војводине и Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду. Прецизно је дефинисан начин избора и величина узорка, као и критеријуми за укључивање и искључивање из студије. Студија је укључила 65 консекутивних болесника код којих је предходним клиничким прегледом и *punch* биопсијом тумора доказано постојање планоцелуларног карцинома у оралној регији. Пацијентима је пре укључивања у студију био усмено објашњен разлог и начин спровођења студије, дата је информација о истраживању у писменој форми, а уколико су пристали да буду укључени у њу потписивали су формулар информисаног пристанка. Студија је спроведена на Клиници за максиларнофацијалну хирургију Клиничког центра Војводине, преглед компјутеризованом томографијом је рађен на Клиници за радиологију Клиничког центра Војводине док је хистопатолошка анализа преоперативне биопсије тумора и оперативног препарата рађена у Центру за хистологију и патологију Клиничког центра Војводине у Новом Саду. Методе коришћене у овом истраживању су референтне, адекватно одабране, прихваћене и често коришћене у публикованим научним радовима у референтним домаћим и страним часописима. Методологија је јасно дефинисана и разумљиво су описане све фазе истраживања. Представљене методе су адекватно одабране и у складу са претходно постављеним циљевима истраживања.

Комисија је мишљења да су методе коришћене у овом раду адекватно одабране, у складу са постављеним циљевима истраживања и омогућавају добијање актуелни научних резултата високог квалитета. Методе статистичко-математичке обраде података су адекватно одабране.

Резултати: подељени су у више логичних целина ради лакше прегледности и разумевања комплексне проблематике којом се ово истраживање бави. Приказани резултати јасно произилазе из претходно описане методологије истраживања и савремених статистичких метода. Представљени су

систематично, прегледно и стручно, и табеларно и графички.

Комисија је мишљења да су приказани резултати оригинални, реално приказани, погодни су за даљу интерпретацију, те да на јасан и разумљив начин осликавају проблематику обрађивану у раду.

Дискусија: написана је детаљно и систематично. Стил писања је складан, разумљив, у складу са правилима српског језика уз правилну употребу адекватних стручних речи и израза пореклом из латинског и енглеског језика. Полазећи од резултата добијених у свом истраживању, кандидат их аргументовано и критички анализира и пореди са резултатима других истраживача објављене у савременој релевантној литератури. Тумачења и поређења која кандидат спроводи у дискусији су систематични и логични. Исцрпна дискусија свих аспеката обрађених претходно у раду и разложно тумачење сопствених резултата резултирају у извођењу научно заснованих закључака. Показан је изизетно високо ниво познавања литературе која обрађује проблематику као и ова дисертација, те изражена критичност у селекцији релевантних истраживања. Нису пронађене нелогичности у дискусији.

Комисија је мишљења да је дискусија добијених резултата исцрпна, логична, утемељена на научним принципима, те да указује на изузетно висок степен познавања проблематике која је обухваћена овим истраживањем, као и способност кандидата да одабере релевантна истраживања у савременој литератури и критички се осврне на њих.

Закључци: приказани су јасно, прегледно и директно су изведени из резултата истраживања. На основу њих се види да су постигнута два циља истраживања, односно да су две хипотезе су потврђене. Један циљ истраживања је коригован, будући да је коригована квантитативна вредност волумена тумора која има предиктивни значај. Закључци овог истраживања имају примену како у научне, тако и у стручне сврхе, односно у свакодневном клиничком раду.

Комисија је мишљења да су закључци ове дисертације тачно и логично изведени на основу добијених резултата истраживања. Закључци добијену у овој дисертацији имају своју јасну примену у даљем научном и стручном раду и представљају смернице за будућа истраживања у овој области.

Литература: наведена је прегледно, савремено, уз коришћење релевантних библиографских јединица у области истраживања. Литературни наводи су на правиан начин приказани према важећим Ванкуверским правилима.

Комисија је мишљења да су литературни наводи савремени, одабрани на одговарајући начин у складу са проблематиком коју ова дисертација обрађује.

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести

најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01.јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. Ilić M, Kiralj A, Markov B, **Mijatov I**, Mijatov S, Vučković N. Li-Fraumeni syndrome: a case report. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71(12): 1159-1162 (**M23**)
2. Kiralj A, Ilić M, Pejaković B, Markov B, Mijatov S, **Mijatov I**. Eagle's syndrome-report of two cases. *Vojnosanit Pregl.* 2015; 72(5):458-462 (**M23**)
3. Kiralj A, Vučković N, **Mijatov I**. Congenital Cervical Bronchogenic Cyst: A Case Report. *Srp Arh Celok Lek.* 2015;143(5-6):317-321 (**M23**)
4. Kiralj A, Lončarević S, **Mijatov I**. Bisphosphonate related osteonecrosis of the maxilla: A case report. *Vojnosanit Preg.* 2017; 74 (11) :1084-1088 (**M23**)
5. **Mijatov I**, Pejaković B, Nalić B, Mijatov S, Kiralj A. Švanom infratemporalne regije-prikaz slučaja. *Med Pregl.*2013; 66(5-6): 250-253 (**M51**)
6. Nalić B, **Mijatov I**, Mijatov S. Epidemiologija preloma donje vilice pacijenata lečenih na Klinici za oralnu i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Vojvodine. *Med Pregl.* 2013; 66 (87-8): 322-325 (**M51**)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Полазећи од добијених резултата у истраживању формулисана су 4 јасна закључка, редоследом који одговара претходно дефинисаним циљевима истраживања:

1. Постоји статистички значајна корелација између дебљине тумора оралног планоцелуларног карцинома измерене на основу прегледа компјутеризованом томографијом и на основу хистопатолошких мерења на оперативном препарату те се може користити за планирање оперативног лечења
2. Дубина инвазије тумора оралног планоцелуларног карцинома измерена на основу хистопатолошких мерења већа од 7 mm представља предиктиван фактор за појаву нодалних цервикалних метастаза што је значајно за одређивање стадијума болести
3. Волумен тумора оралног планоцелуларног карцинома изерен на основу хистопатолошких мерења већи од 4cm³ представља предиктиван фактор за појаву нодалних цервикланих метастаза
4. Постоји значајна позитивна корелација између волумена тумора оралног планоцелуларног карцинома измереног на основу хистопатолошких мерења и броја метастатски измењених лимфних чворова у дисекату врата.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Најзначајнији резултати спроведеног истраживања су приказани систематично и јасно уз употребу табела и графика. Табеле и графикони у овом раду су добро осмишљени и прегледни. Резултати добијени у истраживању су прецизно и логично тумачени у складу са најновијим информацијама из доступне научне литературе, уз поштовање научних и стручних принципа. Резултати су на логичан начин анализирани, детаљно, уз критике осврт на све аспекте проблематике истраживања. Закључци који су изведени на основу добијених резултата су адекватни, научно оправдани, а начин њихове интерпретације указује да кандидат одлично познаје проблематику обрађену у дисертацији.

Комисија позитивно оцењује начин на који су резултати приказани и тумачени у дисертацији.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

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

Комисија је мишљења да је докторска дисертација написана у складу са образложењем које је кандидат навео у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Ова докторска дисертација садржи све битне елементе које карактеришу оригиналан научно-истраживачки рад, а на основу којих би рад могао да се понови. Рад је резултат самосталног истраживања кандидата. Написан је прецизно, систематично и јасно.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Ова докторска дисертација даје оригиналан научни допринос у области максилофацијалне хирургије. Чињеница да постоји велики број радова који се публикује последњих година у целом свету са циљем да се утврде предиктивни фактори који утичу на појаву нодалних цервикалних метастаза код оралног планоцелуларног карцинома. Такође, велики број радова истражује корелацију дебљине тумора оралног планоцелуларног карцинома мерене светлосним микроскопом и ултразвучним прегледом или прегледом магнетном резонанцом, само један рад је описао корелацију дебљине тумора мерене компјутеризованом томографијом и светлосним микроскопом. Иако је ова тема актуелна за истраживаче већ деценијама, у фокус интересовања долази посебно у последњих година, због постојања потребе увођења нових квантитативних и квалитативних категорија у ТНМ статус. Упркос великом броју научних истраживања која су спроведена и објављених радова дубина инвазије тумора која је значајан предиктиван фактор је код различитих истраживача различита. Један од разлога за то јесте нестандардизован начин мерења и употреба терминологије дебљине тумора и дубине инвазије тумора. Методологија овог истраживања је оригинална по томе што су прецизно дефинисане све квантитативне категорије: дебљина

<p>тумора, дубина инвазије тумора и волумен тумора и утврђен је њихов предиктивни значај. Резултати ове дисертације показују да постоји могућност за увођење новим квантитативних категорија у оквиру постојеће ТНМ класификације ради прецизнијег утврђивања исте која је значајна како у предикцији преживљавања тако и у терапијском смислу.</p> <p>Кандидат је приликом израде докторске дисертације показао знање и зрелост у научноистраживачком раду, самосталност, и у складу са тим је обрадио актуелну тему, добијене резултате систематично и јасно изложио, а њиховом интерпретацијом правилно извео закључке.</p>
<p>1. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p>Након пажљивог проучавања дисертације чланови Комисије нису уочили недостатке који би потенцијално могли да утичу на резултате спроведеног истраживања, или да умање њену научну вредност.</p>
<p>X ПРЕДЛОГ:</p>
<p>На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:</p>
<p>Након што је позитивно оценила све делове , а затим дала укупну позитивну оцену ове докторске дисертације Комисија за оцену докторске дисертације предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Новом Саду и Сенату Универзитета у Новом Саду, да се докторска дисертација кандидата асист. др Иване Мијатов, под називом „ Утицај дубине инвазије тумора оралног планоцелуларног карцинома на појаву метастаза у лимфним чворовима врата“ прихвати, а кандидату одобри одбрана.</p>

датум: 10.05.2019.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

проф.др Мирослав П. Илић , председник

доц. др Александра Фејса Леваков, члан

доц. др Слободан Лончаревић, члан

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.

ИЗВЕШТАЈ СЕ ПОДНОСИ У 10 ПРИМЕРАКА

(два извештаја са оригиналним потписима)

КАНДИДАТ ЈЕ ОБАВЕЗАН ДА ДОСТАВИ ИЗВЕШТАЈ И У ЕЛЕКТОРНСКОЈ ФОРМИ

У PDF формату на ЦД-у

НАПОМЕНА: Уз извештаје студенти морају да предају и попуњен образац бр. 7 у два примерка и на ЦД-у у PDF формату