

Медицински факултет
Универзитет у Крагујевцу
Крагујевац

ИЗБОРНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

Предмет: Оцена научне заснованости теме докторске дисертације

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета у Крагујевцу бр. 01-8423/3-5 од 02.12.2009 године, образована је Комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата мр.сци. мед др Светлане Опрић, под називом „ПТЕН ГЕНСКЕ МУТАЦИЈЕ У СУБТИПИЗАЦИЈИ ХЕР2 ПОЗИТИВНЕ ПРОГНОСТИЧКЕ ГРУПЕ ТУМОРА ДОЈКЕ“.

Комисија у саставу:

- 1.Проф.др Снежана Јанчић- председник
- 2.Проф.др Небојша Арсенијевић- члан
- 3.Доц.др Мирослав Гранић- члан

на основу увида у приложену документацију, Изборном већу Медицинског факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

I Биографски подаци

Кандидат мр.сци мед др Светлана Опрић испуњава све услове, предвиђене Законом о Универзитету и Статутом Медицинског факултета, за израду докторске дисертације.

A. Лични подаци

Мр.др Светлана Опрић је рођена 14.05.1974 године у Зајечару. Основну школу и гимназију „Свети Сава“ завршила је у Београду. Медицински факултет у Београду је уписала 1993 године и исти завршила са просечном оценом 8,03. Последипломске магистарске студије- смер онкологија- је уписала 2003 године и магистарску тезу под називом „ Значај рецептора за естроген и прогестерон као и

фактора пролиферативности у раној диференцијацији фиброаденома од филодних тумора дојке“, одбранила 8.04.2009 год.

Др Опрић је запослена у КБЦ Бежанијска коса, а тренутно се налази на специјализацији из Патолошке анатомије, на Институту за патологију Медицинског факултета у Београду. Говори енглески и шпански језик.

Б.Списак публикованих радова мр.др Светлане Опрић

Радови објављени у научним часописима међународног значаја (категорија М20)

1.Oprić D,Fajdić J, Hrgović Z, Granić M, Milošević Z, Gugić Z, **Oprić S**, Bebić D, Fassbender WJ: Radial scar of the breast-a confusing lesion. Adv Med Sci, 2007; 52:257-61; **M23; 3 бода**

2.Oprić D, Bilanović D, Granić M, Randelović T,Milinić N, **Oprić S**, Babić D, Petrović Z: Visceral metastases of melanoma-single institution experience an analysis of 15 cases. Acta Chir Jugosl 2006; 53(3):79-82 **M52; 1,5 бода**

3.Granić M,Oprić D,Pupić G,Babić D,Ivanović N, Nikolić D,Dikić S, **Oprić S**: Surgical methods for the treatment of breast phyllodes tumours- a report of 319 cases. Acta Chir Jugosl 2006; 53(1): 57-62 **M52; 1,5 бода**

4.Oprić D, Granić M, Mujkanović N, **Oprić S**, Malis M : Breast Paget disease: morphologic substrate and Paget cells characteristics. Med Arh Bosnisl 2006; 60(3): 171-4 **M23; 3 бода**

Радови објављени у научним часописима националног значаја (категорија М50)

1.Oprić D, **Oprić S** and Živković M: Truths and misconception in the ex tempore diagnosis. Acta Medica Saliniana, in press.Није на листи МНО

2.**Oprić S**, Granić M, Oprić D and Živković M: Premalignant breast lesions. Acta Medica Saliniana, in press. Није на листи МНО

II Подаци о предложеној теми

Предложена тема је из области онкологије и предвиђено је да обради ПТЕН (phosphatase and tensin homolog) генске мутације у ХЕР 2 позитивним прогностичким групама тумора дојке. По класификацији СЗО (2003) тумори дојке су, на основу хистолошких особина, подељени на две велике групе-дукталну и лобуларну.

Будући да наведена подела није у могућности и да прецизно дефинише биолошко понашање тумора, у литератури је, на основу генских испитивања „microarrays“ методама, направљен молекуларни портрет тумора дојке, при чему су они подељени на пет прогностичких група (Perou и сар, 2000). Једна од прогностичких група су и тумори са позитивном експресијом ХЕР 2, код којих се користи циљна терапија Херцептином (хуманизованим антителом на ХЕР2). Међутим, клиничка искуства показују да један проценат пацијенткиња даје добар терапијски одговор а други не. Даљим испитивањем, односно одређивањем ПТЕН супресор гена је могућа диференцијација пацијенткиња које ће сигурно повољно реаговати на терапију моноклонским антителима и пацијенткиња код којих терапијски одговор неће бити адекватан.

ПТЕН је најчешће мутирани тумор супресорни ген у хуманим туморима. Детектује се имунохистохемијским техникама, а показује локализацију и у једру и у цитоплазми. Локализација у једру је углавном карактеристика нормалних ћелија, док је цитоплазматска локализација ПТЕН-а карактеристична за туморе. Интензитет имунохистохемијске реакције обрнуто одражава степен мутације, тако да уколико нема мутације имунореакција у цитоплазми је изражена и обрнуто, односно одсутна или слаба цитоплазматска имунореактивност ПТЕН-а указује на изражену мутацију. Умерена реакција указује на умерену мутацију.

ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

А. Циљеви

Примарни циљ ове студије је испитивање присуства и степена ПТЕН генских мутација у ХЕР2 3+ позитивној прогностичкој групи тумора дојке.

У складу са општим циљем постављени су специфични циљеви истраживања:

1. Имунохистохемијска анализа и диференцијација тумора дојке на прогностичке групе по Torsten-у и сар (2004).

2. Анализа тумора, у добијеним прогностичким групама, у односу на: старост пацијенткиња, величину тумора, хистолошки и нуклеарни градус, лимфонодални статус и друге пратеће пролиферативне промене у дојци.

3. Квантитативна анализа позитивних ХЕР2 ћелија у ХЕР 2 позитивних тумора

4. Испитивање имунохистохемијске експресије Ки67, p53, ПЦНА и ПТЕН у ХЕР2 3+ позитивних тумора.

5. Испитивање имунохистохемијске експресије ПТЕН-а у ХЕР2 2+ и 3+ позитивних тумора.

Б. Хипотезе

1. Степен мутације ПТЕН корелира са биолошким понашањем тумора
2. Одређивањем ПТЕН супресор гена могуће је издвојити групу која не реагује адекватно на терапију моноклонским антителима од групе која показује добар терапијски одговор.

3. Резултати студије могу бити потенцијални прогностички и терапијски фактори.

Б. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Студија ће бити ретроспективна. За истраживање ће се користити парафински калупи, са ткивним узорцима пацијенткиња оперисаних од малигнух тумора дојке у периоду од октобра 1998 до јануара 2009 године (n=3910), који су архивирани у Служби за патологију КБЦ Бежанијска коса.

За истраживање ће се користити парафински блокови, само оних пацијенткиња код којих је одређиван рецепторски статус (ЕР и ПР) и ХЕР2. На тај начин ћемо издвојити прогностичку групу ХЕР2 позитивних тумора. Из те групе ће се издвојити 91 случај тумори који су ХЕР2 3+. Као контролна група би били тумори који су ХЕР2 2+ (n= 68). Са тих блокова ће бити прављени пресеци дебљине 4µм, адекватно сушени и припремљени за имунохистохемијска испитивања. Након третирања у микроталасној пећи и хидрирања била би аплицирана моноклонска антитета фирме ДАКО, следећих каталожних карактеристика:

1. ХЕР2-А0485*
2. ЕР клоне 1Д5, М7047 (1мл)*
3. ПР клоне ПГР636, М3569 (1мл)*
4. ПТЕМ-клон 6Х2,1,М3627
5. П53 клоне ДО-7, М7001 (1мл)
6. Ки67, клоне МИБ-1, М7240 (1мл)
7. Протеиназа К Ц2019

*Антитета коришћена раније током дијагностичке процедуре

За визуализацију ће се користити ЛСАБ кит, ДАКО К0690. Сви микроскопски препарати ће бити анализирани под микроскопом фирме Леит (ДМЛС) снабденим видео камером и програмом за анализу слике (QWin).

Предходно ће бити направљена нова статистичка табела у њу ће се унести следећи параметри: број биопсије, страна (лева-десна), старост пацијенткиње, хистолошка дијагноза, статус лимфних чворова, статус стероидних рецептора, Хер2 статус (0,1,2,3), ПТЕН (0,1,2,3), п53, ПЦНА (%), Ки67 (%). Група ХЕР2 са реакцијом 2+ и 3+ биће анализирана на присуство наведених параметара. У статистици ће се одређивати проценат ПТЕН позитивних и негативних у овој групи, те ће се иста поделити на ПТЕН позитивне и негативне туморе. Остали испитивани параметри ће се упоређивати са ове две групе.

Статистичке методе

Предходно ће бити направљена статистичка табела и у њу ће се унести следећи параметри: број биопсије, страна (лева-десна), старост пацијенткиње, хистолошка дијагноза, статус лимфних чворова, статус стероидних рецептора, Хер2 статус (0,1,2,3), ПТЕН (0,1,2,3), п53, ПЦНА (%), Ки67 (%). Група ХЕР2 са реакцијом 2+ и 3+ биће анализирана на присуство наведених параметара. У статистици ће се одређивати проценат ПТЕН позитивних и негативних у овој групи, те ће се иста

поделити на ПТЕН позитивне и негативне туморе. Остали испитивани параметри ће се упоређивати са ове две групе.

Урадиће се статистичка анализа средњих вредности параметаријским тестовима (Zed тест, Student-ov t-тест). Уколико се добију мале вредности примениће се непараметријски тестови (X^2 тест за процену значајности разлике, Fisher-ов тест стварне вероватноће, McNemarov тест који процењује значајност разлике учесталости дихотомних градација обележја посматрања везаног узорка и Wilcoxon-ов тест еквивалентних парова). У случају потребе користиће се непараметријски тест Kruskal-Wallisov тест којом се тестира нулта хипотеза за више независних узрака, што одговара једносмерној анализи варијансе из параметријске статистике.

Добијени резултати ће се потврдити тестом суме рангова (Mann-Whitney -тест). За потврду ће се урадити двосмерна анализа варијансе рангова (Friedman-ов тест). За све анализе ће бити коришћен софтверски пакет СПСС верзија 16.

Добијени резултати ће се приказати табеларно и биће документовани дијаграмима и илустровани микрофотографијама.

В. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ И ЗНАЧАЈ СТУДИЈЕ

Предложена тема је из области онкологије и представља наставак започетих микроморфолошких истраживања из патологије дојке. Имунохистохемијским испитивањем ПТЕН генских мутација се очекује следеће:

1. Да се на основу ПТЕН генске мутације докаже да ХЕР2 прогностичка група карцинома дојке није хомогена, већ да има најмање две терапијске подгрупе.
2. Да омогући идентификацију циљне групе пацијенткиња, код којих треба очекивати повољан одговор на терапију моноклонским антителима (Херцептином).

На основу података презентованих у тачки I и II овог извештаја, Комисија доноси следећи

ЗАКЉУЧАК

На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих резултата кандидат мр.сци мед др Светлана Опрић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Комисија сматра да је предложена тема оригинална и научно оправдана, те са задовољством предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме и одобри израду докторске дисертације **мр.сци мед др Светлане Опрић**, под називом „**ПТЕН генске мутације у субтипизацији ХЕР2 позитивне прогностичке групе тумора дојке**“

Предлог ментора.

За ментора рада Комисија предлаже др Небојшу Арсенијевића, редовног професора Медицинског факултета у Крагујевцу, за ужу научну област Имунологија, Микробиологија и Онкологија

У Крагујевцу,
29.01.2010

Чланови Комисије:

1.Проф.др Снежана Јанчић- председник,
Редовни професор Медицинског факултета у
Крагујевцу за уже научне области Патолошка
анатомија и Онкологија

2.Проф.др Небојша Арсенијевић- члан
Редовни професор Медицинског факултета у
Крагујевцу, за уже научне области Имунологија
Микробиологија и Онкологија

3.Доц.др Мирослав Гранић-члан
Доцент Медицинског факултета у Београду,за ужу
научну облат Хирургија
