

Медицински факултет
Универзитет у Крагујевцу
Крагујевац

ИЗБОРНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА

Предмет: Оцена научне заснованости теме докторске дисертације

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета у Крагујевцу, од 2.12.2009. године бр. 01-8423/3-6 именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације др Зорице Михајловић, под називом:

"ИМУНОХИСТОХЕМИЈСКИ ПРОФИЛ НЕЕНДОМЕТРИОИДНИХ
АДЕНОКАРЦИНОМА ЕНДОМЕТРИЈУМА- ДИЈАГНОСТИЧКИ И ПРОГНОСТИЧКИ
ФАКТОР "

На основу препоруке Изборног већа, комисија у саставу:

1. Проф. др Слободан Арсенијевић, председник
2. Проф. др Мирјана Варјачић, члан
3. Проф. др Снежана Јанчић, члан
4. Проф. др Светислав Татић, члан
5. Проф. др Александар Живановић, члан

подноси Изборном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

I Биографски подаци

Кандидат др Зорица Михајловић, испуњава све услове предвиђене Законом о Универзитету (члан 57) и Статутом Медицинског факултета (члан 122) за израду докторске дисертације.

A. Лични подаци

Зорица Михајловић је рођена 1.05.1963. године у Новом Пазару. Основну школу "Ђура Јакшић" и Медицинску школу "Сестре Нинковић" завршила је у Крагујевцу као двоструки носилац Вукове дипломе и дипломе Ђака генерације. У седмом распреду основне школе, за рад у школским и ваншколским активностима, добила је 25. мајску награду Србије. Медицински факултет у Београду одељење у Крагујевцу уписала је школске 1982/83. и исти завршила 2.11.1988, са просечном оценом 9,68. У току студија показује интересовање за област патолошке анатомије и на последње две године студија ради као демонстратор на предмету патолошка анатомија. 23.12.1990. године започиње рад на Медицинском факултету у Крагујевцу као асистент приправник на предмету патолошка анатомија. 1.07.1991. године у Клиничко-болничком центру "Крагујевац" започиње специјализацију из патолошке анатомије, коју је завршила

специјалистичким испитом 21.11.1995. године одличном оценом. Постдипломске студије уписује 1992. године, а магистарску тезу је одбранила 15.03.1999. године на Медицинском факултету у Крагујевцу. Сада ради као патолог Клиничког центра "Крагујевац" и као асистент за ужу научну област патолошка анатомија (први пут изабрана 10.07.2001. године, реизбор 7.10.2005. године).
Др Зорица Михајловић говори енглески и руски језик. Удата је и мајка је двоје деце.

Б. Списак публикованих радова др Зорице Михајловић

Презентације са међународних конгреса штампане као абстракти (категорија М 30)

1. **Михајловић З.**, Велимировић Д., Кањух В., Кнежевић М., Кнежевић Ј.: The early surgical correction of atrial septal defect in cases of corrected transposition of great arteries. 17th european congress of pathology and XIX spanish congress of pathology, Barcelona, 1999. **М 34; 0.5 бодова**
2. Митровић С, Протрка З, **Михајловић З**, Азањац Г. Ectopic breast tissue- Fibroadenoma of the vulva. 1st Congress of pathologists in V&H. Acta Med Sal 2008;37(Suppl.1):77. **М 34; 0.5 бодова**
3. Митровић С, Азањац Г, Нинковић С, **Михајловић З**. Adenomyoepithelioma of the breast. 1st Congress of pathologists in V&H. Acta Med Sal 2008;37(Suppl.1):79. **М 34; 0.5 бодова**
4. Митровић С, Станковић В, **Михајловић З**, Кнежевић М. Miksom srca sa brojnim višejedarnim džinovskim ćelijama. The First Congress of the Republic of Srpska Society of Cardiology. Scripta Medica 2005;vol 36,1(suppl 1),p157. Banja Luka, The Republic of Srpska, V&H, October 28-30, 2005. **М 34; 0.5 бодова**

Поглавље у књизи, прегледни чланак у часопису, у монографији, или у едицији посвећеној одређеној научној области (категорија М 40)

1. Јанчић С, Кнежевић М, Станковић В, Митровић С, **Михајловић З**. Патолошка анатомија-у: Патолошке основе болести. Збирка тест питања (ИСБН 86-82477-87-4). Уредници: Јанчић С. и Живанчевић Симоновић С. Издање: Медицински факултет у Крагујевцу, стр. 82-168, 2004 **М 45; 1.5 бодова**
2. Станковић В, **Михајловић З**, Митровић С, Јанчић С, Кнежевић М. Патологија ЦНС-а, едем мозга и целуларна деструкција. У књизи: Неуронауке-у сусрет новом миленијуму. Уредници: Пантовић М., Раванић Д., Миловановић Д. (ИСБН 86-7760-004-3) Издање: Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, стр. 91-97, 2006. **М 45; 1.5 бодова**
3. Кнежевић М., Кањух В., Кнежевић Ј., Недељковић М., Станковић В., **Михајловић З**. Компликације после уграђивања вештачких срчаних валвула (морфолошки аспекти). У књизи Кардиологија, том 1 и 2, Уредник: Недељковић С. Д. П. за издавачку и трговинску делатност "Београд", Београд, 2000, 2249-2257. **М 44; 2 бода**

Радови публиковани у целини у националним часописима (категорија М 50)

1. **Михајловић З.**, Азањац Г., Протрка З., Радовановић Д., Станковић В., Митровић С. Adenocarcinoma of the breast as a diagnostic problem. Ser J Exp Clin Res. *In press*. **М 52; 2 бода**
2. Кнежевић М., Кањух В., Ластић-Малетић С., Кнежевић Ј., **Михајловић З.**, Станковић В., Тасић Н. Patho-morfologic study of causes of death and complication in 121 autopsied patients with implanted artificial heart valves. *Arc Oncol*, 1998;6(2): 88-89. **М52; 1,5 бодова**
3. Прелевић И., **Михајловић З.**, Везмар Н., Кнежевић С. Correlation between number prostate biopsy specimens and percentage of prostatic cancer – positive repeated biopsies: cross-sectional study. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2008;9(3) : 93-97. **М52; 1.5 бодова**
4. Прелевић И., Кнежевић М., Станковић В., **Михајловић З.**, Хистопатолошка компаративна анализа простатичне интраепителне неоплазије и аденокарцинома простате у биопсијском материјалу. *Praxis medica* 2008; 36(1-2) 069-075 **М 53; 1 бод**

Презентације са националних конгреса публиковане у целини (категорија М 60)

1. Азањац С, Кнежевић М, Кањух В, Кнежевић Ј, Држајић В, **Анђелковић З**, Станковић В, Велимировић Д, Јанчић С. Инфаркт миокарда (патолошко-морфолошке карактеристике у 111 обдукованих болесника). Зборник радова VI Конгреса Патолога Југославије, Златибор, 6, 16-19, 1994 **М 63; 0,5 бодова**

Презентације са националних конгреса публиковане као абстракти (категорија М 60)

1. Матић С, Митровић С, **Михајловић З**, Милошев Д. Менингиоми - петогодишња ретроспективна анализа. *Медицински часопис* 2008; 42(1) суппл. 1: 47, XXXIII Октобарски здравствени дани. **М 64; 0,2 бода**
2. Митровић С, Кнежевић М, Станковић В, **Михајловић З**. Карактеристике карцинома дојке са естроген, прогестерон и HER2 негативним фенотипом. *Медицински часопис* 2007; 41(1) суппл. 1: 27, XXXIII Октобарски здравствени дани **М 64; 0,2 бода**
3. Митровић С, Ђоковић Д, Добројевић Б, **Михајловић З**, Кнежевић М, Азањац Г. Dysplasia epiphysealis hemimelica: a case report. XII Конгрес патолога Србије и Црне Горе. *Materia Medica, Suppl. 2*, П-101, Палић, Србија, 1-3 Јуне 2006. **М 64; 0,2 бода**
4. Митровић С, Докић Д, Тодоровић М, **Михајловић З**, Станковић В. Миксом срца - синдром изненадне срчане смрти. *Медицински часопис*, год. 39; 1 (Суппл. 1): 13. XXX Октобарски здравствени дани, Крагујевац, 2005. **М 64; 0,2 бода**

Магистарска теза (М 70)

Михајловић З. Премалигне и малигне промене у аденомима колона. Крагујевац: Медицински факултет Крагујевац. 1999. Ментор: проф. Снежана Јанчић. **М72; 3 бода**

Др Зорица Михајловић има један рад у целини у научном часопису са рецензијом као први аутор и на основу публикованих радова остварила је укупно 17,3 бода (категорија М 30- 2 бода, категорија М 40- 5 бодова, категорија М 50- 6 бодова, категорија М 60- 1,3 бода и категорија М 70- 3 бода).

II Подаци о предложеној теми

Предложена тема је из области гинеколошке онкологије. Обрадиће имунохистохемијски профил малигнијих форми аденокарцинома ендометријума као најчешћег малигног тумора утеруса постгенеративног периода жене. Према подацима из литературе 80-90% неендометриоидних аденокарцинома иду са изразитом експресијом *p53* (генетски тип 2), уз експресију ER у 19-24%. Ендометриоидни аденокарциноми – генетски тип 1, иду са експресијом естрогенских рецептора 70-73%, уз позитиван *p53* у само 5-10% случајева. Ген *p53* је најчешће мутирани ген у туморима. Локализован је на 17. хромозому. Кодира *p53* транскриптивни фактор, који регулише ћелијски циклус, активацијом транскрипције гена који исти заустављају у G1 фази, и активира самоуништење ћелије-апоптозу. Мутирани тип *p53* губи тумор супресорну активност, или је иста инактивисана интеракцијом *p53* са другим целуларним протеинима или вирусним онкопротеинима.

A. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

A. Циљеви

Примарни циљ студије је да утврди постојање повезаности експресије са морфолошким и клиничким параметрима, а у циљу постављања прецизне дијагнозе и прогнозе тумора.

У складу са општим циљем поставили смо и следеће специфичне циљеве и то:

1. Испитати ниво експресије *p53* у неендометриоидним аденокарциномима ендометријума.
2. Испитати ниво експресије ER у истим туморима.

B. Хипотезе

1. Постоји статистички значајна разлика у нивоу експресије *p53* и ER у неендометриоидним аденокарциномима ендометријума.
2. Ниво експресије *p53* корелира са степеном хистолошке дедиференцијације тумора, односно хистолошким градусом тумора.
3. Ниво експресије *p53* корелира са патолошким стадијумом болести (pTNM), одређеним на основу макроскопског и микроскопског прегледа оперативног материјала.
4. Резултати студије могу послужити за дизајнирање потенцијалних прогностичких параметара и терапијских фактора.

Б. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Студија ће бити ретроспективна, клиничка и експериментална.

Аденокарцином ендометријума је "хируршко обољење" са циљем комплетног одстрањивања тумора. У студији ће се користити оперативни материјал, материца са или без аднекси, оперисаних у Гинеколошкој клиници Клиничког центра "Крагујевац" у периоду од 2004-2009. године, а исти је обрађен на Одељењу за патологију Клиничког центра "Крагујевац". Целокупан оперативни материјал је фиксиран 24 сата у 4%-тном неутралном пуферованом формалдехиду, ручно обрађиван, калупљен у парафин и исечен на резове дебљине 4 микрометра на којима ће се применити следеће микроморфолошке методе:

- Рутинска HE метода за патохистолошку верификацију тумора, патохистолошку анализу укључујући патолошки стадијум болести – pTNM, укључујући и друге прогностичке параметре (присуство некрозе, лимфне и васкуларне инвазије). Стандардизовани патохистолошки извештај подразумева информације о хистолошком типу и градусу тумора (степен диференцијације), присуству лимфатичне и васкуларне инвазије, екстензивност некрозе у тумору, присуству интра и перитуморског лимфоцитног одговора.
- Имунохистохемијска високосензитивна и специфична техника **DAKO LSAB⁺/HRP** (DAKO *Labelled StreptAvidin-Biotin, Horse Radish Peroxidase*) која се састоји у следећем. Након блокирања активности ендogene пероксидазе ткивни пресеци се инкубирају са одговарајућим антителима, након чега следи инкубација, прво са биотинизираним везујућим антителима, а затим са стрептавидином обележеном пероксидазом. Поступак се завршава инкубацијом пресека у мешавини супстрат-хромогена (H₂O₂ и 3-амино-9-етил карбазол и N.N-диметилформамиду: AEC + Substrate-Chromogen kit. Cat. No K 3469. DAKO Denmark), 5 минута на собној температури. Као општи испирач антисерума и средство за испирање између различитих корака у току имунохистохемијске процедуре бојења користи се 0.1 М фосфатни пуфер pH 7.4. Ћелијска једра боје се са *Mayer*-овим хематоксилином.

Вредност експресије се одређује методом "H skora", изражава се процентуално на најмање 100, а оптимално 500 поља микрометарске мрежице, избројаних туморских ћелија, са коначним сврставањем нивоа експресије у 4 групе: негативна, слабо+, умерено+, и јако+.

Сва имунохистохемијска бојења биће изведена уз контролу специфичности бојења позитивних и негативних контрола према пропозицијама UK NEQUAS (engl. UK National Quality Assessment for Immunocytochemistry).

Као позитивни контролни узорци за тестирање p53 и ER користиће се узорци примарног карцинома дојке.

Сви "позитивни" контролни узорци раније су вишеструко тестирани и сигурно садрже испитиване антигене. Припремани су на исти начин као и испитивани узорци у овом истраживању. Као негативна контрола у току имунохистохемијског бојења служиће се узорци ткива третираны неимуним серумом уместо примарног антитела.

Истраживање ће се обавити по добијању информисаног пристанка пацијената у складу са Хелсиншком Декларацијом и препорукама Светске Здравствене Организације за експерименте на хуманом материјалу, а по добијању сагласности Етничког Комитета.

В. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ И ЗНАЧАЈ СТУДИЈЕ

Предложена тема је из области гинеколошке онкологије и предстваља наставак већ започетих истраживања из претходних радова, али не на вишегодишњем материјалу. Неендометриоидни аденокарциноми ендометријума су и клинички и генетски "агресивни" тумори, тако да се очекује да ће добијени резултати по обављеној патохистолошкој анализи и имунохистохемијској обради показати повећан ниво експресије *p53* у односу на експресију ER (дијагностички фактор).

Степен експресије *p53* је индикатор туморске агресивности и лошије прогнозе (прогностички фактор).

III Закључак и предлог комисије

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

ЗАКЉУЧАК

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих резултата кандидат др Зорица Михајловић испуњава све услове за добијање теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је оригинална и научно оправдана са циљем испитивања корелације експресије p53 и ER као дијагностичког и прогностичког фактора.
3. Комисија са задовољством предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата, **mr sci med dr Зорице Михајловић**, са сугестијом да се изврши мања корекција наслова у "**Експресија p53 и естрогенских рецептора као дијагностички и прогностички фактор код неендометриоидних аденокарцинома ендометријума**" и да одобри кандидату израду докторске дисертације.

Предлог ментора:

За ментора рада Комисија предлаже др Александра Живановића, професора Медицинског факултета у Крагујевцу.

У Крагујевцу
21.12.2009.

Чланови комисије

Проф. др Слободан Арсенијевић – председник,
ред. проф. Медицинског факултета у Крагујевцу
(Научна област: Гинекологија са акушерством)

Проф. др Мирјана Варјачић,
ред. проф. Медицинског факултета у Крагујевцу
(Научна област: Гинекологија са акушерством)

Проф. др Снежана Јанчић,
ред. проф. Медицинског факултета у Крагујевцу
(Научна област: Патолошка анатомија и онкологија)

Проф. др Светислав Татић,
ван. проф. Медицинског факултета у Београду
(Научна област: Патолошка анатомија)

Проф. др Александар Живановић,
ван. проф. Медицинског факултета у Крагујевцу
(Научна област: Гинекологија са акушерством)
