

NAUČNO-NASTAVNOM VEĆU  
MEDICINSKOG FAKULTETA U KRAGUJEVCU

Predmet: Izveštaj o oceni doktorske disertacije.

Tema: Značaj ekspresije proto-onkogeni u karcinogenezi grlića materice.

Kandidat: mr sci dr Zorana Protrka

Na sednici Naučno-nastavnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Kragujevcu, održanoj 02.03.2006. godine, određena je komisija za ocenu doktorske disertacije kandidata mr sci dr Zorana Protrke pod naslovom: "Značaj ekspresije proto-onkogeni u karcinogenezi grlića materice".

U komisiju za ocenu doktorske disertacije određeni su:

Prof dr Slobodan Arsenijević-mentor

Prof dr Nebojša Arsenijević-predsednik

Prof dr Milan knežević-član

Prof dr Snežana Jančić-član

Prof dr Milica Berisavac-član

Na osnovu uvida u priloženu doktorsku disertaciju, komisija podnosi Naučno-nastavnom veću sledeći

### IZVEŠTAJ

Doktorska disertacija mr sci dr Zorana Protrke: "Značaj ekspresije proto-onkogeni u karcinogenezi grlića materice" izložena je na 92 strane, podeljena u 7 poglavlja, dokumentovana sa 13 tabela, 9 grafikona, 19 dijagrama, 4 sheme i 15 slika.

U spisku literature navedeno je 130 bibliografskih jedinica.

**Uvod** se sastoji iz 6 delova, gde autor izlaže dodadašnja saznanja o malignim promenama na grliću materice i karcinogenezi: istorijat, epidemiologiju, etiologiju, molekularnu osnovu kancera, mehanizme aktivacije proto-onkogeni, patologiju i prognostičke faktore.

**Cilj** ove prospektivne studije je da kod pre-malignih i malignih promena na grliću materice ispita:

-nivo ekspresije Her-2 onkogeni,

- nivo ekspresije Bcl-2 onkogeno,
- nivo ekspresije C-myc onkogeno,
- nivo ekspresije svih nabrojanih onkogeno u kontrolnoj grupi gde kod pacijentkinja prilikom biopsije PVU nisu pronađene maligne ili SIL lezije kao i pokušaj da se uspostave referentne vrednosti normalne tj. fiziološke ekspresije,
- postojanje međusobne korelacije ovih onkogeno,
- postojanje razlike u ekspresiji ispitivanih onkogeno u odnosu na histološku dijagnozu Ca PVU.

U poglavlju **materijal i metode** navodi se da je ispitivanje obavljeno kao prospektivna klinička studija. Kontrolnu grupu je sačinjavalo 16 pacijentkinja kod kojih je ambulantno vršena biopsija grlića materice (P.A. indikovana), a gde P.H. verifikacijom (cervicitis chronica lakog do umerenog stepena) nisu pronađene maligne ili SIL lezije. Eksperimentalnu grupu je sačinjavalo 16 pacijentkinja sa P.H. dijagnozom Low grade SIL, 11 sa High grade SIL, 11 sa Ca in situ i 13 sa Ca invasivum.

Delići tkiva sa operativnog materijala ili materijala dobijenog biopsijom uzimani su po dobijanju informisanog pristanka pacijentkinja, u skladu sa Helsinškom deklaracijom i preporukama Svetske Zdravstvene organizacije (WHO) za eksperimente na humanom materijalu, a po dobijanju saglasnosti Etičkog Komiteta br.: 01-4885.

Nivo ekspresije onkogeno u tkivima dobijenim nakon operativnog zahvata ili biopsije određivan je imunohistohemijskim metodama. Nakon sečenja (5µm) preparati su kriostatski obradjivani. Primenjivana je standardna metoda bojenja Hematoksilin-Eozin i specijalne imunohistohemijske metode bojenja primenom sledećih monoklonskih antitela: Her-2, C-myc i Bcl-2. Preparati su ocenjivani nezavisno, od strane dva patologa sa konačnim svrstavanjem u dve grupe: negativna ekspresija (-, +) i pozitivna ekspresija (++, +++).

Statističkom obradom podataka, određivanjem senzitivnosti i specifičnosti testa za pojedine onkogene dat je nivo pouzdanosti ovih analiza kao moguće skreening metode za rano otkrivanje promena na grliću materice. Na osnovu prediktivnih vrednosti određivan je procenat ispitanica sa povoljnim ili nepovoljnim tokom bolesti, u zavisnosti od ekspresije pojedinih onkogeno.

**Rezultati** ispitivanja su prikazivani tabelarno i grafički.

Analizom rezultata utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti pozitivne ekspresije Her-2 onkogeno kod ispitanica eksperimentalnih grupa (osim kod Low-SIL promena) u odnosu na kontrolnu grupu.

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti pozitivne ekspresije Bcl-2 onkogeno kod ispitanica sa High-Sil i Ca invasivum promenama na grliću materice u odnosu na kontrolnu grupu.

Nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti pozitivne ekspresije C-myc onkogeno između eksperimentalnih i kontrolnih grupa.

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti pozitivne koekspresije Her-2/Bcl-2 onkogeno u svim eksperimentalnim grupama u odnosu na kontrolnu grupu. Prediktivna vrednost ove koekspresije kao i pozitivne koekspresije sva tri ispitivana onkogeno iznosi 100%.

U poglavlju **diskusija** dobijeni rezultati ispitivanja su analizirani i upoređeni kako između kontrolne i eksperimentalne grupe, tako i u svetlu podataka iz studija radjenih na ovu ili sličnu temu u svetu.

U **zaključku** su sažeto iznete najvažnije činjenice do kojih se došlo istraživanjem.

Poglavljje **literatura** sadrži relevantne reference, poredjani i navodjene prema opšte usvojenim pravilima. Uglavnom je korišćena najnovija bibliografija.

Na osnovu navedenog dostavljamo sledeće

## MIŠLJENJE

Doktorska disertacija mr sci dr Zorana Protrke “Značaj ekspresije proto-onkogeni u karcinogenezi grlića materice” napisana je na savremen način. Dobijeni rezultati su pregledni, jasni, dobro prodiskutovani i predstavljaju značajan doprinos proučavanju pre-malignih i malignih promena na grliću materice. Metodologija predložena u ovoj studiji daje osnovu za dalja, mnogo šira istraživanja ove izuzetno raširene bolesti.

Na osnovu uvida u disertaciju, komisija je jednoglasno pozitivno ocenila ovaj rad i sa zadovoljstvom predlaže naučno-nastavnom veću da prihvati izveštaj o oceni doktorske disertacije mr sci dr Zorana Protrke i da zakaže javnu odbranu.

### Članovi komisije

Prof dr Slobodan Arsenijević-mentor  
Redovni profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu  
(Naučna oblast: Ginekologija i akušerstvo)

---

Prof dr Nebojša Arsenijević-predsednik  
Redovni profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu  
(Naučna oblast: Onkologija-imunologija)

---

Prof dr Milan Knežević-član  
Redovni profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu  
(Naučna oblast: Patologija)

---

Prof dr Snežana Jančić  
Redovni profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu  
(Naučna oblast: Patologija )

---

Prof dr Milica Berisavac  
Vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu  
(Naučna oblast: Ginekologija i akušerstvo )

---