

Медицински факултет
Универзитет у Крагујевцу
Крагујевац

НАУЧНО- НАСТАВНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА

Предмет: Оцена научне заснованости теме докторске дисертације

Одлуком Научно- наставног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу од 23.01.2008. године именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације Мр сц. Др Елвира Зврка под називом:

**"Клинички значај имунохистохемијске експресије
ендоглина (CD105) и Е- кадхерина код карцинома ларинкса"**

На основу препоруке Научно- наставног већа комисија у саставу:

1. Проф. Др Милан Кнежевић
2. Проф. Др Жељко Петровић
3. Проф. Др Антон Микић- потенцијални ментор

подноси Научно- наставном већу

ИЗВЕШТАЈ

I Биографски подаци

Кандидат Мр сц. Др Елвир Зврко испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Медицинског факултета за израду докторске дисертације.

а. Лични подаци

Елвир Зврко је рођен у Бијелом Пољу, Црна Гора, 10.04.1974. године, где завршава основну и средњу школу. На Медицинском факултету у Београду дипломирао је 27.12.1999. године са просечном оценом 8,66 и стекао звање **доктора медицине**.

Уписао је последипломске студије на Медицинском факултету у Београду где је 14.07.2005. године одбранио магистарску тезу под називом "Фактори ризика за малигне туморе ларинкса" и стекао звање **магистра медицинских наука**.

Од јуна 2002. године је у сталном радном односу у Клиници за ОРЛ и МФХ Клиничког центра Црне Горе у Подгорици.

На Медицинском факултету у Београду 2002. године уписао је специјализацију из оториноларингологије. По добијању стипендије Владе Швајцарске обавио је део специјалистичког стажа у трајању од 12 мјесеци у Клиници за ОРЛ Универзитетске

болнице у Базелу, Швајцарска. Специјалистички испит је положио у децембру 2006. године са одличном оценом и стекао стручни назив **специјалиста оториноларингологије**.

У школској години 2007/ 08 на Медицинском факултету у Крагујевцу уписује се на трећу годину докторских студија, област онкологија.

Члан је више домаћих и међународних професионалних удружења. У 2007. год. изабран је за потпредседника Удружења оториноларинголога Црне Горе. Био је председник организационог одбора „Првог симпозијума оториноларинголога Црне Горе“ (2007. год.) и семинара „Новине у медицини 2007“.

Члан је Националне комисије за контролу пушења.

Координатор је за Црну Гору медицинског програма Америчко- Аустријске фондације. На пољу здравственог просвећивања ангажован је у невладиним организацијама Креативни центар МонтеВита (директор) и Отворени медицински клуб Medicus (председник). На програму контроле дувана ангажован је у Црногорском друштву за борбу против рака од 2002. до 2006. године.

Ангажован је као консултант Светске банке на пројекту Реформе секундарне и терцијарне здравствене заштите у Црној Гори (октобар 2007- јун 2008).

Одлично говори енглески и немачки језик и добро познаје рад на рачунару.

б. Научно истраживачки рад

Континуиран научно- истраживачки рад Мр сц. Др Елвира Зврка огледа се у учешћу у истраживањима и публикавању радова у домаћим и међународним часописима као и презентацијама на конгресима и стручним скуповима.

ц. Списак радова

Радови штампани у целини у међународним часописима

1. **Zvrko E**, Gledović Z, Ljaljević A. RISK FACTORS FOR LARYNGEAL CANCER. Arh Hig Rada Toksikol. 2008; 59: in press

Радови штампани у изводу у међународним часописима

1. **Zvrko E**, Popović M, Knežević V, Janjušević S. INFLUENCE OF AGE ON LARYNGEAL CANCER. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007; 264 (Suppl 1): S 32.
2. Popović M, Rovčanin L, **Zvrko E**, Radjenović G. INFLUENCE OF BUTTON BATTERIES ON NASAL MUCOSA IN CHILDREN. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007; 264 (Suppl 1): S 332.
3. **Zvrko E**, Popović M, Knežević V. LARYNGEAL CANCER IN OLDER PATIENTS. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2006; 16 (Suppl 1): S 23.
4. **Zvrko E**, Gledović Z, Popović M, Janjušević S. LARYNGEAL CANCER IN WOMEN IN MONTENEGRO. Otorinolaryng a Foniater /Prague/. 2006; 55 (Suppl 1): S 100-1.

Радови штампани у целини у домаћим часописима са рецензијама

1. **Зврко Е**, Гледовић З. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЛАРИНКСА. Медицински записи (Medical essays). 2007; 62: 79- 84.

Радови штампани у изводу у домаћим часописима са рецензијама

1. **Зврко Е**. СИНУЗИТИС– САВРЕМЕНИ КОНЦЕПТ. Медицински записи (Medical essays). 2007; Suppl 1: S 23- 6.
2. **Зврко Е**. ТОНЗИЛОАДЕНОИДЕКТОМИЈА–ИСТОРИЈСКИ ПРЕГЛЕД И САВРЕМЕНЕ МЕТОДЕ. Медицински записи (Medical essays). 2007; Suppl 2: S 33- 6.
3. Османовић М, **Зврко Е**, Здравковић И. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ МАЛИГНИХ ТУМОРА УСАНА. Stom Glas S. 2005; 52 (Suppl): S 45.
4. **Зврко Е**. МАЛИГНИ ТУМОРИ ЛАРИНКСА У МУШКАРАЦА У ЦРНОЈ ГОРИ. Медицински записи (Medical essays). 2005; 60: 165.
5. **Зврко Е**. ИНТЕРНЕТ У ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЈИ. Медицински записи (Medical essays). 2005; 60: 172- 3.

Радови саопштени на скуповима међународног значаја штампани у изводу

1. М. Osmanović, **Е. Zvrko**, N. Omeragić: CARCINOMA OF THE LIP, 12th Congress of the Balkan Stomatological Society, April 12-14, 2007, Istanbul, Turkey
2. М. Osmanović, R. Mugoša, **Е. Zvrko**, N. Omeragić: TREATMENT OF A TOOTH WITH ROOT FRACTURE, 11th Congress of the Balkan Stomatological Society, May 11-14, 2006, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
3. **Е. Zvrko**, М. Popović, V. Knežević, S. Janjušević: SOME EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF LARYNGEAL CANCER IN MONTENEGRO, 18th World Congress of International Federation Otorhinolaryngological Societies, June 25- 30, 2005, Rome, Italy
4. **Е. Zvrko**: SURVEY ABOUT TOBACCO USE AMONG HIGH SCHOOL STUDENTS IN MONTENEGRO, 3rd Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors, October 14- 16, 2004, Pleven, Bulgaria
5. **Е. Zvrko**: A HIGH SCHOOL- BASED SURVEY ABOUT TOBACCO USE IN MONTENEGRO, 12th World Conference on Tobacco or Health, August 3- 8, 2003, Helsinki, Finland
6. **Е. Zvrko**, P. Nedeljković: DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA IN CHILDHOOD, 7th Annual International Ain Shams Medical Students' Congress, February 9-12, 1999, Cairo, Egypt
7. P. Nedeljković, **Е. Zvrko**: CLINICALY ATYPICAL FORMS OF CORONARY DISEASE, 7th Annual International Ain Shams Medical Students' Congress, February 9-12, 1999, Cairo, Egypt
8. N. Knežević, I. Paunović, S. Koso, **Е. Zvrko**: THE MICTURITION URETEROCYSTOGRAPHY AT THE INFANTS WITH THE URINARY INFECTION, 3rd International Student Congress of Medical Sciences, September 15- 18, 1998, Izmir, Turkey

9. S. Koso, N. Knežević, **E. Zvrko**: AMBLYOPIA AS THE INITIAL SYMPTOM IN CHILDREN WITH MS, 6th Annual International Ain Shams Medical Students' Congress, February 11- 14, 1998, Cairo, Egypt
10. **E. Zvrko**, B. Njegovan, N. Kovjanić: THE TOXIC EFFECTS OF METHOTREXATE AND ETRETINATE IN THE TREATMENT OF SEVERE PSORIASIS- A COMPARISON STUDY, 6th Annual International Ain Shams Medical Students' Congress, February 11- 14, 1998, Cairo, Egypt
11. N. Knežević, S. Koso, **E. Zvrko**: THE EFFECT OF UNSATURATED FATTED ACIDS IN THERAPY AT THE PATIENTS WITH HYPERLIPIDEMIA, 7th EMSA International Scientific Symposium, September 12- 16, 1997, Skopje, Macedonia
12. **E. Zvrko**, S. Koso, N. Knežević: ANALYSIS OF SIDE EFFECTS OF METHOTREXATE IN THE TREATMENT OF ERYTHRODERMIA PSORIATICA, 7th EMSA International Scientific Symposium, September 12- 16, 1997, Skopje, Macedonia
13. **E. Zvrko**, R. Đinović, N. Ilić: THE TOXIC EFFECTS OF ETRETINATE IN THE TREATMENT OF SEVERE PSORIASIS, 21st International Medical Students Scientific Congress, May 9- 12, 1997, Ohrid, Macedonia
14. **E. Zvrko**, S. Živkov: THE TOXIC EFFECTS OF METHOTREXATE IN THE TREATMENT OF SEVERE PSORIASIS, 13th International Medical Sciences Student Congress, May 7- 10, 1997, Istanbul, Turkey

Радови саопштени на скуповима националног значаја штампани у изводу

1. **E. Zvrko**: LARYNGEAL TUMOR OF EMPEROR FREDERICK III, 17th Congress of the Serbia Association of Otorhinolaryngologists, October 29– November 1, 2006, Novi Sad
2. **E. Zvrko**, M. Popović, S. Janjušević, V. Knezević: AGE AND LARYNGEAL CANCER, 17th Congress of the Serbia Association of Otorhinolaryngologists, October 29– November 1, 2006, Novi Sad
3. **E. Зврко**: НИКОТИНИЗАМ И МЛАДИ ЛЈУДИ, Сусрети здравствених радника Црне Горе, 28.05.- 1.06.2003., Бечићи
4. **E. Зврко**, Н. Зејниловић: СВИЈЕТ СИЈЕДИХ- ИЗАЗОВ ЗА 21. ВИЈЕК, 25. Сабор љекара сјеверне Црне Горе и југозападне Србије, 27- 28.9.2002., Бијело Поље
5. **E. Зврко**, С. Нумановић, В. Пипер: АКТИВНО СТАРИШ, ЗДРАВО СТАРИШ, 25. Сабор љекара сјеверне Црне Горе и југозападне Србије, 27- 28.9.2002., Бијело Поље
6. **E. Зврко**: ИНТЕРНЕТ И МЕДИЦИНА, 11. Конгрес друштва љекара Црне Горе, 10- 14.10.2001. год., Херцег Нови
7. С. Нумановић, Б. Станић, Е. Нумановић, **E. Зврко**: АРТЕРИЈСКА ХИПЕРТЕНЗИЈА- ФАКТОРИ РИЗИКА ПРИЛИКОМ ИСТРАЖИВАЊА ЗДРАВСТВЕНОГ СТАЊА СТАНОВНИШТВА У ОПШТИНИ БИЈЕЛО ПОЉЕ, 11. Конгрес друштва љекара Црне Горе, 10-14.10.2001. год., Херцег Нови
8. **E. Зврко**: ИНТЕРНЕТ У МЕДИЦИНИ, МЕДИЦИНА НА ИНТЕРНЕТУ, Сусрети здравствених радника Црне Горе, 31.5.- 3.6.2001., Жабљак
9. **E. Zvrko**, B. Njegovan: THYROID CANCER IN CHILDREN, 40th Yugoslav Medical and Dental Students' Congress, April 21- 25, 1998, Vrnjačka Banja

10. **E. Zvrko**: THE THERAPEUTIC AND THE ADVERSE EFFECTS OF ETRETINATE AND AMETHOPTERIN IN THE TREATMENT OF SEVERE PSORIASIS, 39th Yugoslav Medical and Dental Students' Congress, April 15- 19, 1997, Novi Sad

II Подаци о предложеној теми

Предложена тема је из области онкологије.

Комисија предлаже да се наслов дисертације делимично промени и да гласи: "Клинички значај имунохистохемијске експресије ендоглина (CD105) и E- кадхерина у болесника са карциномом ларинкса".

a. Предмет рада

Малигни тумори гркљана се најчешће јављају у шестој и седмој деценији живота и знатно су чешћи у мушкараца него у жена. У преко 90% случајева ради се о планоцелуларном карциному. Карцином гркљана даје лимфогене метастазе, а ретко и хематогене метастазе.

У настајању метастаза учествује више веома сложених и међусобно зависних корака. Ангиогенеза је сложени процес, резултат међусобног деловања фактора који је стимулишу и инхибирају. Када превладају стимулатори резултат је каскадна реакција која води ка формирању нових крвних судова а што даље доводи до склоности инвазији у строму и појачаног метастатског потенцијала тумора.

Степен ангиогенезе у многим туморима може предвидети појаву метастаза. Густина туморске микроциркулације (MVD, engl. "microvessel density") говори о броју крвних судова по јединици површине. Низ студија указује на повезаност MVD-а с експресијом стимулатора ангиогенезе, туморским растом и појавом удаљених метастаза те је MVD независни прогностички фактор у предвиђању исхода многих карцинома. MVD се може одредити употребом имунохистохемијских маркера који се вежу за различите компоненте ендотелне ћелије. То су антитела против специфичних ћелијских антигена и деле се у две категорије. Прву групу чине панендотелни ћелијски маркери који се вежу, осим на ендотелне ћелије, и на упалне и стромалне ћелије. Представници ове групе имунохистохемијских маркера су фактор VIII, CD31 и CD34.

Другу групу чине антитела која се вежу само на активирани ендотелне ћелије или ендотелне ћелије у пролиферацији. Ендоглин (CD 105) је део рецепторског комплекса за TGF- β 1 и 3 (transforming growth factor), молекуле који се стварају у туморској ангиогенези. Ендоглинска антитела преферирају активирани ендотелне ћелије које учествују у туморској ангиогенези. CD105 има многе предности над панендотелним маркерима. Различите студије су доказале да је много осетљивији и специфичнији од свих досад употребљених маркера. Доказано је да се анти CD105 антитела вежу на све новостворене ендотелне ћелије и крвне судове те само на 20% претходно формираних крвних судова (ненеопластичне). Не веже се на упалне и стромалне ћелије што смањује број лажно позитивних резултата. Према садашњем сазнању CD105 претставља идеалну мету за примјену антиангиогенетске терапије и

добар је показатељ туморске прогнозе. Међутим, потребна су додатна истраживања у овом правцу.

CD105 је у употреби задњих неколико година. Објављени су многи радови који су упоређивали прогностичко значење MVD- а одређеног CD105 и MVD- а одређеног другим маркерима (CD31, CD34 и F VIII). Сви они су доказали поузданије резултате предвиђања лошег исхода користећи CD105. То је доказано у карцинома плућа, дебелог црева, једњака, дојке, желуца, мозга те карцинома ендометријума. У последњих неколико година истраживана је експресија ендоглина и у тумора главе и врата и нађено је да CD105 претставља значајан прогностички фактор за туморе хипофаринкса, усне дупље и орофаринкса и језика. Мариони и сар. су на узорку од 43 пацијента са карциномом ларинкса нашли да MVD одређен употребом CD105 антитета може да укаже на повећан ризик за развој локо- регионалне рекурентне болести.

Инвазивност тумора настаје услед губитка међућелијских атхезивних веза као и услед разлагања компоненти базалне мембране и екстраћелијског матрикса у околном ткиву. Смањена експресија атхезионих молекула на туморским ћелијама повећава њихов мотилитет и ћелије се одвајају од примарног тумора. Међућелијска атхезија се смањује углавном услед губитка E (ндотелних)- кадхеринских молекула. Кадхерини су Ca^{2+} - зависни адхезиони молекули на површини ћелија, важни за одржавање међућелијских веза. Спадају у групу гена који коче инвазију (16q22) и сматра се да имају важну улогу у активирању механизма дисеминације туморских ћелија. Губитак E- кадхеринских атхезионих молекула доводи до поремећене структуре цитоскелета што омогућава амебоидно кретање и мотилитет. Поред тога, овај поремећај ремети контролне тачке у ћелијском циклусу и омогућава неконтролисану пролиферацију. Губитком атхезивних карактеристика малигне ћелије могу отпочети инвазију у околно ткиво и крвне и лимфне судове. У протеклој деценији је нађено одсуство или смањења експресија E- кадхерина за велики број тумора у хуманој популацији. Тако је утврђена поремећена експресија и за карциноме ларинкса, првенствено супраглотичне локализације. Експресија E- кадхерина је вероватно независан фактор процене агресивности тумора и појаве регионалних метастаза за малигне туморе гркљана.

Поред већ познатих прогностичких фактора (стадијум одређен TNM- тумор-нодус- метастаза класификацијом, локализација, хистолошки градус) данас се све више трага за новим прогностичким факторима, односно туморским маркерима. Како би се одредили најбољи показатељи биолошког понашања тумора потребне су додатне студије које ће указати на клинички значај одређивања туморских маркера јер су резултати у литератури још увијек контрадикторни.

У овој студији ће се испитивати експресија специфичног ендотелног имунохистохемијског маркера CD105, као маркера туморске ангиогенезе, који је мало употребљаван за проучавање малигну тумора ларинкса. Такође, испитиваће се експресија E- кадхерина, као маркера за смањење, односно губитак адхеренције у туморским ћелијама. Досадашњи резултати у литератури су различити.

б. Циљеви студије

Циљеви докторске дисертације су:

1. Утврдити имунохистохемијску експресију ендоглина (CD105) и E-кадхерина у карцинома ларинкса,
2. Утврдити имунохистохемијску експресију ендоглина и E-кадхерина у односу на пол и узраст (старији и млађи од 65 година) болесника,
3. Утврдити имунохистохемијску експресију ендоглина и E-кадхерина у односу на локализацију тумора у ларинксу,
4. Утврдити имунохистохемијску експресију ендоглина и E-кадхерина у односу на величину примарног тумора (T статус) и статус регионалних лимфних нодуса (N статус)
5. Одредити прогностичку вриједност MVD-а користећи моноклонално антитијело CD105 (појава рецидива и метастаза),
6. Одредити прогностичку вриједност E-кадхерина (појава рецидива, и метастаза),

Радне хипотезе испитивања:

1. Имунохистохемијска експресија ендоглина и E-кадхерина у карцинома гркљана је значајно повезана са постојањем метастаза у лимфним чворовима врата
2. Имунохистохемијска експресија ендоглина и E-кадхерина у карцинома гркљана је значајно повезана са узрастом туморима
3. Имунохистохемијска експресија ендоглина и E-кадхерина у карцинома гркљана је значајно повезана са лошијом прогнозом
4. Нема значајне разлике у нивоу имунохистохемијске експресије ендоглина и E-кадхерина у односу на пол и доб болесника
5. Нема значајне разлике у нивоу имунохистохемијске експресије ендоглина и E-кадхерина у односу на локализацију тумора у ларинксу

ц. Материјал и методе

У истраживање ће бити укључени болесници с малигним тумором гркљана код којих је клинички и патохистолошки потврђена дијагноза и спроведено лечење у Клиници за ОРЛ и МФХ Клиничког центра Црне Горе у Подгорици у периоду од 2001. до 2008. године. Подаци о полу, старости болесника у тренутку постављања дијагнозе, локализацији тумора (супраглотис, глотис, субглотис), TNM статусу, патохистолошкој дијагнози, хистолошком и нуклеарном градусу, спроведеном лечењу, обављеним контролама и евентуалном смртном исходу биће прикупљени из Онколошке архиве Клинике за ОРЛ и МФХ. Одређивање TNM статуса урађено је у складу са препорукама VI TNM класификације малигнух тумора утврђене од UICC (Union Internationale Contre le Cancer).

Дескриптивна статистика биће урађена на укупном материјалу.

Имунохистохемија

За болеснике са планоцелуларним карциномом гркљана, који су примарно лечени хируршки, биће испитивана имунохистохемијска експресија ендоглина (CD105) и E- кадхерина. Ову групу испитаника чиниће пацијенти са комплетном документацијом, који су имали само један примарни тумор и код којих преоперативно није спроведена терапија цитостатицима или зрачењем. Имунохистохемијска обрада препарата биће спроведена у Центру за патологију и судску медицину Клиничког центра Црне Горе у Подгорици.

Узорци туморског ткива добијени хируршком ресекцијом фиксирани су у 10% формалину и укалупљени у парафински блок. Биран је гранични исечак туморског ткива и очуваног дела зида ларинкса. Након депарафинизације исечци су бојени хематоксилин- еозин (ХЕ) методом. На ХЕ препаратима одређиване су патохистолошке карактеристике карцинома ларинкса, степен хистолошке диференцираности и постојање метастаза у регионалним лимфним чворовима.

Одабрани узорци биће сечени на дебљину резова од 4 μm , а након тога депарафинисани. Након блокаде ендогене пероксидазе са водоник- пероксидом у метанолу, исечци ће бити третираны цитратним пуфером, загревањем у микроталасној пећници, два пута по пет минута ради демаскирања антигена. Исечци ће бити испирани у Tris буферед saline (ТБС) раствору, рН 7,6. Затим ће се применити следећа антитела: мишје моноклонално антитело **Endoglin (CD105)** (Clone SN6h, DAKO) и мишје моноклонално антитело **E- Cadherin** (Clone NCH- 38, DAKO). Имунохистохемијска идентификација испитиваних антигена биће вршена применом пероксидаза- антипероксидаза (PAP) i labeled streptavidin- biotin (LSAB) техником, према стандардној процедури.

Као хромоген користиће се 3- amino- 9- ethylcarbazole (AEC). Контрастирање ће се радити хематоксилином. Имунохистохемијска анализа биће извршена у DAKO AUTOSTAINER- у, модел: LV1, у Центру за патологију и судску медицину КЦ ЦГ Подгорица, са применом оригиналних DAKO реагенаса.

За примењена антитела користиће се унутрашња позитивна ткивна контрола (позитивна реакција у околном очуваном ткиву гркљана). Као негативна контрола користиће се исечци ткива код којих ће у току имунохистохемијског третмана уместо примарног антитела бити коришћен пуфер ТБС, док ће у свим другим корацима процедура припреме исечака бити иста.

Одређивање MVD- а и експресије E- кадхерина

За процену степена ангиогенезе биће коришћена имунохистохемијска анализа са антителом CD105 који је маркер ендотелних ћелија. Анализа ће бити вршена квантитативно, бројањем крвних судова у зони са њиховом највећом густином („hot spots“). Користиће се препоруке које је дао Weidner о величини видног поља и начину бројања. Места највеће густине крвних судова ће бити одређена на малом микроскопском увећању (x40). Након тога бројање појединачних крвних судова ради се на средњем микроскопском увећању (x200). У резултате се убрајају не само комплетни крвни судови већ и трачци ендотелних ћелија и појединачне ендотелне ћелије. Лумен крвних судова није потребан као ни

присутство еритроцита. Средња вредност резултата добијених бројањем у 4 видна поља биће коначан резултат за испитаника.

Након добијених података о броју крвних судова за сваког болесника понаособ, израчунаће се медијана у односу на коју ће болесници бити подељени у две групе: болесници са ниским степеном ангиогенезе (број крвних судова у туморском ткиву мањи од вредности медијане) и болесници са високим степеном ангиогенезе (број крвних судова у туморском ткиву већи од вредности медијане).

Вредност експресије Е- кадхерина претстављаће проценат обојених ћелија. Затим ће бити одређена медијана и испитаници ће бити подељени у две групе: они са ниским степеном експресије Е- кадхерина (процент мањи од вредности медијане) и они са високим степеном експресије Е- кадхерина (процент већи од вредности медијане).

Анализа података

Испитаници ће бити разврстани према TNM класификацији (T1 и T2, односно T3 и T4, N0 односно N+, M0 односно M+), локализацији тумора (супраглотис, глотис, сублотис), полу и старосној доби (до 65 година, односно 65 и више година). На овај начин формиране групе болесника ће бити упоређиване у односу на степен експресије имунохистохемијских маркера.

СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Сви подаци биће табеларно похрањени (Excel) и припремљени за статистичку обраду. Сви добијени резултати биће обрађени дескриптивним статистичким методама. Код униваријантне анализе за непараметријске варијабле користиће се χ^2 - test, а за параметријске ANOVA статистичка метода. За анализу преживљавања примениће се метода по Kaplan-Meieru и Cox-ov регресиони модел.

Статистичка значајност биће потврђена ако је $p < 0,05$ а када је $p \leq 0,01$ резултат ће бити сматран високо статистички значајним. За све анализе биће кориштен софтвер SPSS 11.5 за Windows .

ДИЗАЈН ИСТРАЖИВАЊА

Студија је дизајнирана као ретроспективно- проспективна аналитичка студија.

е. Очекивани резултати и значај студије

Како је местастазирање вишестепени процес сматра се да ће бити потребно одређивати више од једног маркера у циљу процене инвазивности тумора, откривању метастаза и одређивању прогнозе у сваком појединачном случају. Резултати овог истраживања би могли имати значај у расветљавању комплексног

процеса метастазирања малигнух тумора и одређивању клиничког значаја експресије туморских маркера ендоглина и Е- кадхерина.

Очекује се да ће резултати показати да је имунохистохемијска експресија ендоглина и Е- кадхерина у карцинома гркљана значајно повезана са узрапредовалим туморима.

Додатне информације које би могле да укажу на повећан ризик за развој метастаза у врату су значајне јер помажу у планирању лечења, посебно када не постоје палпабилне или детектабилне цервикалне метастазе. Очекује се да ће резултати овог истраживања показати да је имунохистохемијска експресија ендоглина и Е- кадхерина у карцинома гркљана значајно повезана са постојањем метастаза у лимфним чворовима врата.

III Закључак и предлог комисије

З А К Љ У Ч А К

1. На основу досадашњег научно- истраживачког рада и публикованих радова, Мр сц. Др Елвир Зврко испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија одређивања имунохистохемијске експресије предложених маркера ендоглина и Е- кадхерина је до детаља прецизирана.
3. Комисија сматра да је предложена докторска теза Мр сц. Др Елвира Зврка од великог научног и практичног значаја у онкологији, патологији, оториноларингологији и медицини уопште, која би могла имати велики утицај на дијагностику, терапију и прогнозу карцинома ларинкса.
4. Комисија предлаже Научно- наставном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Мр сц. Др Елвира Зврка под називом:

**„Клинички значај имунохистохемијске експресије ендоглина (CD105)
и Е- кадхерина у болесника са карциномом ларинкса”**

ПРЕДЛОГ МЕНТОРА

За ментора рада комисија предлаже Проф. Др Антона Микића, ванредног професора Медицинског факултета у Београду.

КОМИСИЈА

Председник Комисије
Проф. Др Милан Кнежевић
Редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу
Научна област: Патолошка анатомија

Проф. Др Жељко Петровић
Редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду
Научна област: Оториноларингологија

Проф. Др Антон Микић
Ванредни професор Медицинског факултету у Београду
Научна област: Оториноларингологија
