

**Медицински факултет
Универзитет у Крагујевцу
Крагујевац**

ВЕЋУ МЕНТОРА МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА

Предмет: Оцена научне заснованости теме докторске дисертације

Одлуком Већа ментора Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу број: 01-7478/3-6 од 18.12.2008. године именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације др Слободана Лончаревића под називом

"Значај корелације клиничких, патолошких и имунопатолошких налаза у перитуморском ткиву за хируршко лечење оралног планоцелуларног карцинома"

На основу препоруке Научно-наставног већа комисија у саставу:

1. проф. др Небојша Арсенијевић
2. пук. проф. др Небојша Јовић – потенцијални ментор
3. проф. др Милан Кнежевић
4. проф. др Љубиша Аћимовић
5. проф. др Љиљана Ердевички

подноси Научно-наставном већу

ИЗВЕШТАЈ

I Биографски подаци

Др. Слободан Лончаревић рођен је 28.01.1959. године у Крагујевцу. Основну школу, гимназију као и стоматолошки факултет завршио у Београду.

У периоду од 1990-1994. године завршио са одличном оценом специјализацију из максилофацијалне хирургије у истоименој Клиници у ВМА.

Запослен као лекар специјалиста на Клиници за максилофацијалну, оралну хирургију и имплантологију Војеномедицинске академије у Београду.

У току стручног рада учествовао у многобројним скуповима, конгресима, симпозијумима у земљи и иностранству, а у многим од њих је излагао усмено своје стручне радове.

Члан је Секције за максилофацијалну хирургију Србије, а тренутно обавља функцију секретара.

Активни је члан Европске асоцијације за краниофацијалну хирургију, а прошле године је неколико месеци провео на стручном усавршавању у Клиници за максилофацијалну хирургију Медицинског факултета у Хајделбергу, СР Немачка, где је са успехом савладао све процедуре из домена краниофацијалне хирургије, за шта поседује и сертификат. До сада је написао око 50 стручних радова као аутор и коаутор.

ПРЕГЛЕД ОБЈАВЉЕНИХ РАДОВА

ПОТПУКОВНИК ДР СЛОБОДАН ЛОНЧАРЕВИЋ

VRSTA KOEF. PR

01	Jović N., Cvetinović M., Mirković Z., Lončarević S.: PREOPERATIVE EMBOLISATION TRETMENT OF GREAT HEMANGIOMAS IN PAROTIDOMASSETERIC REGION Materia Medica 1/12, 25-30, 1996	R61	1,5	
02	Damnjanović Z., Cvetinović M., Lončarević S. , Mirković Z., Jović N., Stošić S., Majstorović N.: THE TREATMENT OF TRAUMATIC FACIAL BONES AND JAW FRACTURES IN THE PERIOD 1972 - 1976 Vojnosanit.Pregl. 54:4, Suppl. 13-8, 1997	R61	3	
03	Stošić S., Novaković M., Jović N., Mirković Z., Bogeski T., Lončarević S. , Cvetinović M.: VASCULARISED FIBULAR GRAFT IN THE RECONSTRUCTION OF POSTTRAUMATIC MANDIBULAR DEFECTS Vojnosanit.Pregl. 54:4, Suppl. 27-31, 1997	R61	0,6	
04	Vincente-Barrero M., Garcia-Castro I., Knežević M., Castellano-Reyes JJ., Garcia-Jimenez S., Camacho-Garcia MC., Baez-Acosta B., Lončarević S. NON-HODKIN LYMPHOMA OF ORAL CAVITY Vojnosanitetski pregl 2002, Vol.59, br.6, str.669-674	R61	0,5	
05	Đokić M., Begović V., Lončarević S. , Vulović R., Dimitrijević J., Popović S., Aleksić R. AKTINOMIKOZA - MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP KLINIČKOM PROBLEMU Vojnosanit Pregl 2004; 61(3); str 315-9	R61	3	
06	Kozomara R., Lončarević S. , Jović N., Stošić S., Dimitrijević J. INTRAORAL LIPOMA OF THE TONGUE: REPORT OF THREE CASES Archive of Oncology, vol. 12, May 2004	R61	3	

07	Jović N., Cvetinović M., Stošić S., Mirković Z., Đuričić M., Lončarević S.: MANAGEMENT OF THE MAXILLOFACIAL WAR INJURIES 12th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, Budapest, Hungary, 1995	R73	O,125	
08	Stošić S., Cvetinović M., Mirković Z., Jović N., Lončarević S.: WAR INJURIES OF LOWER THIRD OF THE FACE 12th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, Budapest, Hungary, 1995	R73	O,166	
09	Marjanović M., Cvetinović M., Spaić R., Jović N., Lončarević S.: CONTEMPORARY METHODS OF SURGICAL TREATMENT OF LARGE JAW CYSTS 1st Balkan Dental Congress, Solun, 1996	R73	O,125	
10	Stošić S., Jović N., Cvetinović M., Lončarević S.: MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMA OF THE MANDIBLE (case report) 1st Balkan Dental Congress, Solun, 1996	R73	O,25	
11	Jović N., Cvetinović M., Stošić S., Mirković Z., Lončarević S.: ANTIBIOTIC TREATMENT OF THE WAR WOUNDS 1st International Conference of Emergency Surgery, Belgrade, 1996	R73	O,166	
12	Mirković Z., Jović N., Cvetinović M., Lončarević S. , Stošić S.: THE PROBLEMS OF URGENT MANAGEMENT OF WAR WOUNDS OF LOWER THIRD OF THE FACE WITH MANDIBLE DEFECT AND DESTRUCTION 1st International Conference of Emergency Surgery, Belgrade, 1996	R73	O,166	
13	Jović N., Mirković Z., Cvetinović M., Stošić S., Lončarević S.: VASCULARIZED PARIETAL BONE AND GALEA IN RECONSTRUCTION OF THE WAR WOUND DEFECT OF THE FACE J.Craniomaxillofac.Surg.Suppl.1. Vol.24, pp 139. Jubilee Congress of EACMFS, Zurich, 1996	R73	O,166	
14	Mirković Z., Jović N., Stošić S., Cvetinović M., Lončarević S.: SURGICAL MANAGEMENT OF WAR WOUNDS IN THE MIDDLE THIRD OF THE FACE J.Craniomaxillofac.Surg. Suppl.1. Vol. 24, pp 139. Jubilee Congress of EACMFS, Zurich, 1996	R73	O,166	
15	Jović N., Mirković Z., Stošić S., Lončarević S.:	R73	O,25	

	GALEA AND PARIETAL BONE GRAFTS IN RECONSTRUCTION OF THE WAR WOUND DEFECT OF THE FACE 2nd Congress of the Balkan Stomatologica Society, Belgrade, 1997			
16	Jović N., Stošić S., Lončarević S. : VASCULARIZED PARIETAL BONE GRAFTS AND GALEA IN RECONSTRUCTION OF THE WAR WOUND OF THE FACE 2nd International Danube Symposium of Craniomaxillofacial Surgery, Bratislava, Slovakia, 1997	R73	O,5	
17	Lončarević S. , Jović N., Stošić S.: OUR EXPERIENCE IN TREATMENT OF ORAL CANCER 2nd International Danube Symposium of Craniomaxillofacial Surgery, Bratislava, Slovakia, 1997	R73	O,5	
18	Stošić S., Jović N., Kozarski J., Lončarević S. , Bročić M.: FREE RADIAL GRAFTS IN RECONSTRUCTION OF MANDIBULAR DEFECTS IN WAR WOUNDS 2nd International Danube Symposium of Craniomaxillofacial Surgery, Bratislava, Slovakia, 1997	R73	O,166	
19	Stošić S., Jović N., Mirković Z., Lončarević S. Lazić Z.: VASCULARIZED AND NON-VASCULARIZED BONE GRAFTS FOR MANDIBLE REPAIR AFTER WAR WOUNDS 14th Congress of the EACMFS, Helsinki, Finland, 1998	R73	O,166	
20	Mirković Z., Jović N., Stošić S., Lončarević S. : ZNAČAJ PRAVILNE PRIMARNE OBRADJE RATNE RANE DONJE TREĆINE LICA Congress of war medicine, Banja Luka, Republika Srpska, Zbornik radova, pp. 459	R73	O,25	
21	Mirković Z., Vukelić-Marković S., Jović N., Stošić S., Lončarević S. IMMEDIATE POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER EXTENSIVE ABLATIVE MAXILLOFACIAL ONCOLOGIC SUREGERY XVI Congres of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery 3-7 September 2002. Munster, Germany	R73	O,166	
22	Jović N., Mirković Z., Stošić S., Bročić M., Lončarević S.	R73	O,166	

	CORRECTION OF PERMANENT FACIAL PARALYSIS BY STRIPS OF TEMPORAL MUSCLE XVI Congres of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery 3-7 September 2002. Munster, Germany			
23	Lončarević S. , Jović N., Vukelić-Marković S., Mirković Z., Trajković G OUR EXPERIENCE IN TREATMENT OF SECONDARY NECK DEPOSITS OF UNKNOWN PRIMARY LESION XVI Congres of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery 3-7 September 2002. Munster, Germany	R73	O,5	
24	Vukelić-Marković S., Stošić S., Mirković Z., Lončarević S. , Jovanović Č. RETROSPECTIVE STUDY OF MESENCHYMAL MALIGNANCY IN MAXILLOFACIAL REGION XVI Congres of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery 3-7 September 2002. Munster, Germany	R73	O,166	
25	Vukelić-Marković S., Ilić S., Stefanović D., Stošić S., Lončarević S. MELANOMA OF THE ORAL CAVITY - A CASE REPORT 19th European Congress of Pathology, 6-11. septembar 2003, Ljubljana, Slovenija	R73	O,166	
26	Lončarević S. , Stošić S., Vukelić-Marković S.: SCHWANNOMA OF PTERYGOPALATINAL REGION - A CASE REPORT 5th International Danubius Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, 29. april-1st maj 2004., Budimpešta, Mađarska	R73	0,5	
27	Stefanović D., Vukelić-Marković S., Lončarević S. , Kovačević P. TEN YEARS EXPERIENCE WITH LARGE ODONTOGENIC MANDIBULAR CYSTS 5th International Danubius Conference on Oral and Maxillofacial	R73	0,166	

	Surgery, 29. april-1st maj 2004., Budimpešta, Mađarska			
28	Vukelić-Marković S., Damnjanović Z., Jović N., Lončarević S. SINGLE BENIGN LESIONS OF THE NECK 17th Congress of the EACMFS, 14-18. septembar 2004, Pariz, Francuska	R73	0,25	
29	Lončarević S. , Vukelić-Marković S., Stošić S. CASE OF NEURILEMOMA OF RETROMAXILLARY REGION 17th Congress of the EACMFS, 14-18. septembar 2004, Pariz, Francuska	R73	0,5	
30	Vukelić-Marković S., Jović N., Lončarević S. , Mirković Z., Bročić M. ACUTE ODONTOGENIC INFECTIONS - FIVE YEARS EXPERIENCE 10 th Congress of the BaSS, 11-15 maj 2005, Beograd	R73	0,5	
	Vukelić-Marković S., Damnjanović Z., Bročić M., Lončarević S. A CASE OF SALMONELLA INFECTION IN SUBMANDIBULAR REGION 11th Congress of the Balcan Association of Stomatological Society, 11-14. maj 2006., Sarajevo, Bosna i Hercegovina			
31	Jović N., Cvetinović M., Milošević N., Mirković Z., Lonarević S.: INFEKCIJA RATNE RANE MAKSILOFACIJALNE REGIJE Prvi vanredni Kongres lekara Srbije, Beograd, 1993	R74	0,066	
32	Stošić S., Cvetinović M., Jović N., Mirković Z., Lončarević S.: RATNE RANE SREDNJE TREĆINE LICA Vanredni Kongres lekara Srbije, Beograd, 1993	R74	0,066	
33	Jović N., Cvetinović M., Milošević N., Mirković Z., Lončarević S.: NAŠA ISKUSTVA U LEČENJU INFEKCIJA KOD RATNIH POVREDA MAKSILOFACIJALNE REGIJE Stomatološki Glasnik Srbije Vol.40,Suppl.1.S.132, 1993 Zbornik referata i radova I Kongresa stomatologa Jugoslavije	R74	0,066	
34	Jović N., Cvetinović M., Stošić S., Mirković Z., Lončarević S.: NAŠA ISKUSTVA U LEČENJU RATNIH POVREDA Acta ORL, Vol.1, Suppl.1. pp. 39., 1994. Zbornik sažetaka 18.Kongresa hirurga Jugoslavije 1994	R74	0,066	

35	Stošić S., Cvetinović M., Jović N., Mirković Z., Lončarević S.: ZBRINAJVANJE RATNIH POVREDA DONJE VILICE. Zbornik sažetaka 18.Kongresa hirurga Jugoslavije 1994. Acta Chirurgica Iugoslavica, Suppl.1. pp.21, 1994	R74	0,066	
36	Mirković Z., Jović N., Cvetinović M., Stošić S., Lončarević S.: PROBLEMI U PRIMARNOM ZBRINJAVANJU POVREDA MAKSILOFACIJALNE REGIJE Zbornik sažetaka IX Kongresa Udruženja za plastičnu i maksilofacijalnu hirurgiju Jugoslavije, Beograd, 1995	R74	0,066	
37	Lončarević S. , Jović N., Cvetinović M., Mirković Z., Damnjanović Z.: SUBBAZALNA ALKOHOLNA BLOKADA KAO PROCEDURA U LEČENJU TRIGEMINALNE NEURALGIJE Zbornik sažetaka IX Kongresa Udruženja za plastičnu i maksilofacijalnu hirurgiju Jugoslavije, Beograd, 1995	R74	0,2	
38	Damnjanović Z., Jović N., Cvetinović M., Lončarević S. , Bročić M.: OPERATIVNO LEČENJE DIZGNATIJA METODOM SAGITALNE OSTEOTOMIJE RAMUSA DONJE VILICE PO OBWEGESERU Zbornik sažetaka IX Kongresa Udruženja za plastičnu i maksilofacijalnu hirurgiju Jugoslavije, Beograd, 1995	R74	0,066	
39	Stošić S., Jović N., Tatić V., Cvetinović M., Lončarević S.: HONDROSARKOM HIOIDNE KOSTI Zbornik sažetaka IX Kongresa Udruženja za plastičnu i maksilofacijalnu hirurgiju Jugoslavije, Beograd, 1995	R74	0,066	
40	Mirković Z., Jović N., Cvetinović M., Stošić S., Lončarević S. , Damnjanović Z.: PRIMARNO HIRURŠKO ZBRINJAVANJE RATNE RANE MAKSILOFACIJALNE REGIJE Acta Chirurgica Iugoslavica, Suppl.1. 1995. Kongres hirurga Jugoslavije, Bar, 1995	R74	0,05	
41	Mirković Z., Jović N., Stošić S., Lončarević S. , Damnjanović Z.:	R74	0,066	

	<p>FUNKCIONALNI REZULTATI HIRURŠKOG LEČENJA DEFEKATA DONJE VILICE MONOKORTIKALNIM KOŠTANIM KALEMOM ILIJAČNE KOSTI</p> <p>14. Kongres lekara Srbije i Kongres lekara otadžbine i dijaspore Zbornik radova, Beograd, pp.110, 2000. Zbornik radova pp. 57</p>			
42	<p>Lončarević S., Marjanović M., Jović N.:</p> <p>RAZLIČITE METODE HIRURŠKOG LEČENJA VELIKIH CISTA VILICA</p> <p>10. Kongres maksilofacijalnih hirurga Jugoslavije, Beograd, 2000. Zbornik radova pp.49</p>	R74	0,2	
43	<p>Bročić M., Jović N., Vukelić Marković S., Stošić S., Minić Lj., Mirković Z., Damnjanović Z., Lončarević S., Kozomara R.</p> <p>REKONSTRUKCIJE DEFEKATA BAZE LOBANJE TEMPORALNIM MIŠIĆEM KOD LEČENJA MALIGNIH TUMORA GLAVE SA INTRAKRANIJALNOM PROPAGACIJOM</p> <p>9. Kongres neurohirurga Jugoslavije s međunarodnim učešćem, 06-09. oktobar 2002, Tara</p>	R74	0,029	
44	<p>Vukelić Marković S., Jović N., Damnjanović Z., Lončarević S.</p> <p>SLUČAJ TRIDESETOGODIŠNJEG LEČENJA PACIJENTKINJE S PROTUBERANTNIM DERMATOFIBROSARKOMOM</p> <p>11. Kongres maksilofacijalnih hirurga Srbije i Crne Gore s međunarodnim učešćem, 23-26. novembar 2004., Novi Sad</p>	R74	0,1	
45	<p>Lončarević S., Vukelić Marković S., Bročić M., Stošić S.</p> <p>ČETIRI SLUČAJA KASLMANOVE LIMFADENOPATIJE VRATA</p> <p>11. Kongres maksilofacijalnih hirurga Srbije i Crne Gore s međunarodnim učešćem, 23-26. novembar 2004., Novi Sad</p>	R74	0,2	
46	<p>Lončarević S., Stošić S., Vukelić Marković S., Mirković Z.</p> <p>PRIKAZ SLUČAJA RETROMAKSILARNO LOKALIZIVANOG ŠVANOMA</p> <p>11. Kongres maksilofacijalnih hirurga Srbije i Crne Gore s međunarodnim učešćem, 23-26. novembar 2004., Novi Sad</p>	R74	0,2	
47	<p>Jović N., Bročić M., Stošić S., Kozomara R., Lončarević S.</p>	R74	0,066	

	OSTEOGENETSKE DISTRAKCIJE – MODA ILI VREDNA HIRURŠKA METODA? 11. Kongres maksilofacijalnih hirurga Srbije i Crne Gore s međunarodnim učešćem, 23-26. novembar 2004., Novi Sad			
48	Jović N., Bročić M., Stošić S., Kozomara R., Lončarević S. PRIMENA METODE OSTEOGENETSKE DISTRAKCIJE U LEČENJU DEFORMITETA LICA I VILICA IV kongres stomatologa Srbije i Crne Gore s međunarodnim učešćem, 13-16.10.2004, Igalo	R74	0,066	
49	Lončarević S. , Jović N, Magić Z, Stošić S, Mitrović O, Vignjević S, Glibetić M, Kozomara R, Dimitrijević J. ISPITIVANJE PERITUMORSKOG TKIVA KOD SKVAMOCELULARNOG KARCINOMA OROFACIJALNE REGIJE Materia medica, 2006. vol.22, broj 2			
50	Lončarević S. , Jović N, Vignjević S, Magić Z, Kozomara R, Todorvić V, Bročić M, Dimitrijević J. ZNAČAJ PATOHISTOLOŠKE I IMUNOPATOLOŠKE ANALIZE PERITUMORSKOG TKIVA KOD HIRURŠKOG LEČENJA PLANOCELULARNOG KARCINOMA OROFARINGIJALNE REGIJE XII kongres udruženja maksilofacijalnih hirurga Srbije, Beograd Novembar 2008. god.			

II Подаци о предложеној теми

Предложена тема је из области онкологије

а. Предмет рада

Планоцелуларни карциноми усне дупље представљају клинички и морфолошки проблем који датира дужи низ година. Учесталост овог тумора у усној дупљи у односу на све остале малигне туморе је 90%. Овај тумор у примарној локализацији карцинома главе и врата је 40% у оралној шупљини, 25% у ларингсу, 15% у оро и хипофарингсу, 7% у великим пљувачним жлездама и 13% у осталим локализацијама ове регије (1, 2, 3).

Висока инциденца морбидитета ОПК оправдава разлоге због чега су бројне студије усмерене на проналажење ефикаснијих модалитета лечења карцинома ове локализације. Иако су дефинисани терапијски ставови, многа истраживања указују да на постизање бољег исписа у лечењу планоцелуларног карцинома језика и пода уста значајно утичу фактори који су присутни у тренутку лечења (године старосасти, степен Карнофску скале, стадијум болести, налаз патохистолошке анализе и др). Будући да се најчешће дијагностикују пацијенти у ИИ и ИИИ стадијуму болести, због локорегионалне ограничености примарног тумора они су хируршки операбилни (Т2: 2-4 цм и Т3: 4-6 цм). У зависности од локализације и величине тумора примарно лечење планоцелуларног карцинома језика и пода уста подразумева парцијалну, хеми, субтоталну или тоталну глосектомију, након чега се примењује додатна посоперативна радио терапија. Показало се да и у оквиру исте стадијумске групе или подгрупе постоји разлика у ефекту примењене терапије (4, 5).

Данас се врше бројна испитивања целуларних и генских промена који би послужили као маркери туморских ћелија у циљу добијања бољих резултата лечења и избора најефикаснијег терапијског модалитета лечења (5, 6). ПЦНА је нуклеусни антиген ћелијске пролиферације. Маркирањем PCNA одредјују се пролиферишуће туморске ћелије, зато је добар прогностички маркер. Маркер bcl-2 је онкопротеин који је интегрални мембрански протеин и игра кључну улогу у апоптози (програмираној ћелијској смрти), делујући као инхибитор овог процеса. Зато има значајну улогу у проучавању малигних болести. HER-2 је трансмембрански гликопротеин са тирозинкиназном активношћу. ЦД31 је једночлани трансмембрански гликопротеин

типа И, који припада имуноглобулинској суперфамилији са адхезивним особинама. Присутан је на површини ендотелних ћелија и има велики значај у изучавању васкуларизације тумора (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). Испитивање комбинације наведених маркера у перитуморском ткиву би допринело бољем разумевању канцерогенезе ОПК и молекуларних механизма који су укључени у прогресију тумора, као и поузданијем дизајнирању терапијских протокола специфичних за поједине групе пацијената у зависности од биолошких карактеристика тумора.

ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ

А.

Основни циљ овог рада је да се утврди међусобна повезаност клиничког тока болести током петогодишњег периода након операције са резултатима патохистолошке и имунопатолошке анализе код болесника са ОПК.

Да би се овај циљ остварио потребно је

1. Патохистолошком анализом утврдити присуство туморских ћелија у перитуморском ткиву, посебно у масном, везивном, попречно пругастом мишићу као и лимфним судовима, венама, артеријама и перинеуријуму. (Код сваког болесника били би узети исти морфолошки параметри у анализи перитуморског ткива).
2. У истим узорцима имунохистохемијском анализом утврдити степен експресије туморских маркера: ПЦНА, ХЕР-2, бцл-2 и ЦД31.
3. Резултате добијене патохистолошком анализом упоредити са степеном експресије туморских маркера.
4. Код свих болесника пратити појаву раног релапса болести, период без болести и преживљавање.
5. Податке о релапсу болести, периоду без болести и укупном преживљавању упоредити са подацима добијеним патохистолошким имунохистохемијским анализама.

Б.

Код пацијената, код којих би се након радикалне ексцизије тумора патохистолошком анализом перитуморског ткива (масно, везивно ткиво, попречно-пругасти мишићи, лимфни судови, вене, артерије и перинеуриум) установила повећана експресија ПЦНА, ХЕР-2, бцл-2 и ЦД31, период без болести био би значајно краћи у односу на пацијенте код којих није присутна повећана експресија испитиваних туморских маркера.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Клиничко испитивање

У ретроспективно-проспективној студији анализираће се 62 болесника оба пола који су оперисани од ОПК у II и III стадијуму болести, подељени у две групе, који су приказани на Онколошком конзилијуму за малигне болести главе и врата. На тај начин биће обезбедјени релевантни клинички параметри по стандардној ТНМ класификацији који су значајни за праћење тока болести.

Патохистолошка анализа

За патохистолошку анализу узорци туморског ткива 62 болесника оперисаних од ОПК биће фиксирани у 5% пуферисаном, неутралном формалину и обрађени у В.И.П. Сакура апарату за аутоматску фиксацију, дехидратацију и прожимање ткива а потом укалупљени у парафин.

Имунохистохемијска испитивања

За маркирање туморских ћелија у перитуморском ткиву користиће се моноклонска и поликлонска анти-хумана антитела. Визуелизација ових маркера вршиће се применом високосензитивне и специфичне имунохистохемијске методе: обележене стрептавидин-биотин комплексне методе (ЛСАБ⁺-ХРП кит). У ЛСАБ⁺ методи стрептавидин је обележен пероксидазом рена, а као хромогени коришћени су 3,3'-диамино-бензидин (ДАБ) или 3-амино-9-етилкарбазол (АЕЦ). У току поступка имунохистохемијског бојења тростепеном ЛСАБ⁺ имуно-хистохемијском методом вршиће се демаскирање антигена, блокирање ендогене пероксидазе, инкубирање пресека са примарним антителом, потом са биотинизираним имуноглобулинима (секундарним антителом), са стрептавидинском коњугатом на пероксидазу рена и, коначно, инкубација ткивних пресека у раствору супстрат-хромогена. Пресеци ће на крају поступка извођења имунохистохемијске процедуре бити бојени Мауер-овим хематоксилином ради бољег уочавања једара ћелија испитиваног ткива и уклапани у водени медијум. Као примарна антитела била би употребљена антитела фирме Дако Цутоматион (Данска): моноклонско мишје-антихумано ПЦНА антитело, моноклонско мишје-антихумано бцл-2 антитело, моноклонско мишје антихумано ЦД31 антитело и поликлонско зечје-антихумано ХЕР-2 антитело. У имунопатолошкој анализи материјала применом одредјених туморских маркера (ПЦНА, ХЕР-2, бцл-2 и ЦД31) семиквантитативном методом биће одређено присуство и број туморских ћелија у перитуморском ткиву.

За праћење постоперативног тока болести коришћени су стандардни клинички прегледи за оцену појаве рецидива тумора у петогодишњем периоду, првенствено контрола присуства подкожних промена на делу оперативног поља као и присуство локорегионалне лимфаденопатије.

ВРСТА СТУДИЈЕ

Клиничка студија

СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

За статистичку обраду података користиће се комерцијални статистички пакет (софтвер) за ПЦ рачунаре (СПСС фор Windows 10). У циљу статистичке обраде биће коришћени непараметријски статистички тестови. Тест са X (хи – квадрат), тестом са Yates–овом корекцијом и Фисхер–еџт тестом. Временски интервали без поновног јављања болести израчунавали би се Каплан–Меир–овим тестом. Временски интервали без поновног јављања болести и укупно преживљавање упоређивали би се између група помоћу Лог–Ранк теста.

ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ И ЗНАЧАЈ СТУДИЈЕ

Наша искуства и бројни радови указали су да је веома значајно одређивање граница тумора током операција, "ex tempore" (интраоперативна морфолошка дијагностика). Предложена морфолошка анализа перитуморског ткива код оперативног лечења ОПК која обухвата посебно везивно, масно, перинеурално ткиво, попречно пругасти мишић као и налаз туморских ћелија у лимфним судовима, венама и артеријама уз туморске маркере представљала би значајан допринос у клиничком праћењу постоперативног тока болести. Познато је да сваки од наведених маркера има улогу у онкогенези ,па је тешко наћи неку резултанту у заједничком деловању. Међутим, будући да су одговорни за ћелијску пролиферацију (ПЦНА), за програмирану ћелијску смрт – апоптозу (бцл-2), да контролишу раст ћелије (ХЕР-2) или су као ендотелни маркери добри показатељи васкуларне компоненте тумора и ткива, заједно представљају добру комбинацију коју би требало испитивати у поређењу са другим морфолошким и клиничким елементима ОПК. У складу са тим, сматрамо да ће пацијенти у ИИ и ИИИ стадијуму ОПК, код којих се након радикалне ексцизије тумора патохистолошком анализом перитуморског ткива установи повећана експресија

туморских маркера ПЦНА, бцл-2, ХЕР-2 и ЦД31, у постоперативном току, имати знатно краћи период без болести у односу на пацијенте код којих није присутна повећана експресија испитиваних туморских маркера. На тај начин, ова студија могла би допринети поузданијем дизајнирању терапијских протокола специфичних за поједине групе пацијената, у зависности од биолошких карактеристика тумора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fonseca RJ. Oral and Maxillofacial surgery. *Surgical Pathology* 2001; 5: 52-62.
2. Hong WK, Webwr Rs et al. *Head and neck Cancer*: Kluwer Academic Publishers. 1995; 17-18.
3. Sanghavi D, Epidemiologic and intervention studies. *Cancer epidemiology: the Indian scene. J. Cancer Res Clin Oncol* 1981; 9: 1-14.
4. Vermorker JB. Adjuvant chemotherapy for advance squamos cell carcinoma of the head and neck. In: Snow GB, Clark JR (eds): *Multimodality therapy for head and neck cancer*. New York: Georg Thieme Verlag. 1992: pp 112-126.
5. Cameron RB. *Practical Ongology*, first edition Appleton & Lange Norwalk, Connecticut. 2000; pp 88-92.
6. Bartlect J, Mallon E, Cooke T. The clinical evalation of HER-2 status: with test to use? *J Pathol* 2003; 199: 411-417.
7. Kuzu J, Bicknell R, Harris AL, Jones M, Catter KC, Mason DY. Heterogeneity of vascular endothelial cells with relevance to diagnosis of vascular tumours. *J Clin Pathol* 1992; 45: 143-148.
8. Parums DV, Cordell JL, Micklem K, Heryet AR, Gatter KC, Mason DV. JC 70: a monoclonal antibody that detects vascular endothelium associated antigen on routinely processed tissue sections. *J Clin Pathol* 1990; 43: 572-577.
9. Chao DT, Korsmeyer SJ. Bcl-2 family: regulators of cell death. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 395-419.
10. Harveth JM, Wels W, Schlegl J, Muller M, Hynes NE. Monoclonal antibodies directed to the c-erbB-2 receptor inhibit in vivi tumor cell growth. *Br J Cancer* 1993; 68: 1140-1145.
11. Hall PA, Levison DA, Woods AL, Yu CCW, Kellock DB, Watkins JA et al. Proliferatin cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin sectiones an index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms. *J Pathol* 1990; 162: 285-294.
12. Scully C, Field JK, Tanzawa H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2000,36: 404-413.
13. Magić Z. Apoptosis and cancer. *Second Balcan Congress of Oncology*. 1998; 343-348.

III Закључак и предлог комисије

ЗАКЉУЧАК

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, др Слободан Лончаревић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан кроз поделу 62 болесника оперисана од ОПК на групе код којих ће се
 - a. Подела у две групе заснивати на стадијуму болести (ТНМ класификација), тако да ће ови болесници оперисани од ОПК, који су приказани на Онколошком конзилијуму за малигне болести, бити подељени на болеснике у ИИ и болеснике у ИИИ стадијуму болести.
 - b. Патохистолошком анализом утврдити присуство туморских ћелија у перитуморском ткиву, посебно у масном, везивном, попречно-пругастом мишићу, као и у лимфним судовима, венама, артеријама и перинеуријуму.
 - c. Имунохистохемијском анализом, применом одређених туморских маркера (ПЦНА, ХЕР-2, бцл-2 и ЦД31), испитати присуство туморских ћелија и семиквантитативном проценом одредити број туморских ћелија у перитуморском ткиву
3. Комисија сматра да ће докторска дисертација др. Слободана Лончаревића, представити темељну студију која ће болесника са ОПК, током петогодишњег периода након операције, утврдити међусобну повезаност клиничког тока болести са резултатима патохистолошке и имунопатолошке анализе перитуморског ткива ових болесника.

ПРЕДЛОГ МЕНТОРА

За ментора рада Комисија предлаже проф. др Небојшу Јовића, редовног професора ВМА у Београду, из области максилофацијалне хирургије.

Проф. др. Небојша Арсенијевић, председник

Редовни професор Медицинског факултета

Универзитета у Крагујевцу, Научна област:

Имунологија, Онкологија

Пук. проф. др Небојша Јовић, члан

Редовни професор на ВМА, Београд

Научна област:

Максилофацијална хирургија, Онкологија

Проф. др Милан Кнежевић, члан

Редовни професор Медицинског факултета

Универзитета у Крагујевцу

Научна област: Патологија, Онкологија

Проф. др. Љубиша Аћимовић, члан

Редовни професор Медицинског факултета

Универзитета у Крагујевцу

Научна област: Хирургија, Онкологија

Проф. др. Љиљана Ердевички, члан

Редовни професор Медицинског факултета

Универзитета у Крагујевцу

Научна област: Хирургија, Онкологија