

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ГР	12.06.18	СТАТУС	ОДНОСТ
05	7306/18-3		

ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 17.05.2018. године, одлуком бр. IV-03-353/25 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Експресија мамаглобина у ткиву као предиктора агресивности тумора дојке“, кандидата др Бојана З. Милошевића, у следећем саставу:

1. Проф. др Јасна Јевђић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник
2. Проф. др Драгче Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан
3. Проф. др Слободанка Митровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан
4. Проф. др Иван Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан
5. Доц. др Владан Живаљевић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Бојана З.Милошевића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата др Бојана З. Милошевића под насловом „Експресија мамаглобина у ткиву као предиктора агресивности тумора дојке“ урађена под менторством проф. др Срђана Нинковића, ванредног професора Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, представља оригиналну студију која се бавила испитивањем утицаја нивоа мамаглобина у туморском и перитуморском ткиву, као предиктора исхода болести код пацијената са карциномом дојке.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „коBSON“ помоћу следећих кључних речи: карцином дојке, мамаглобин, рецидив, метастазе, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Бојана Милошевића под називом „Експресија мамаглобина у ткиву као предиктора агресивности тумора дојке“, представља резултат оригиналног научног рада. Карцином дојке је водећи узрок смрти узроковане карциномском болешћу у САД са преко 230,000 новодијагностикованих пацијената у 2014-ој години и са готово 40,000 смртних исхода. Упркос напретку који је постигнут коришћењем бројних хормонских, генских и молекуларних маркера (естроген рецептор, прогестреон рецептор, HER2, Ki67, итд) очигледан је висок морталитет и морбидитет када је у питању ова болест, тако да је неопходно даље изучавање на овом пољу у циљу проналажења нових маркера као предиктора агресивности карциномске болести дојке. Кроз историјат хирургије дојке сачињени су бројни системи класификације карцинома у циљу оптималног избора лечења. Карцином дојке је на основу патохистолошких карактеристика као најзначајнијег параметра класификације био подељен на инвазивни дуктани карцином (преко 80% укупног броја), инвазивни лобуларни са око 10% учешћа док осталих 10% чине сви остали хистолошки типови који су ређе заступљени. Са напретком медицине дошло се до појма индивидуализације терапије, тј избора третмана који би одговарао сваком појединачном пацијенту. Данас је актуелно молекуларно профилисање на основу кога се карцином дојке као једна врло хетерогена

група дели на најмање 6 подтипова (normal like, luminal A, luminal B, HER2 enriched, claudin low, and basal like). Ова класификација има импликације на избор терапијског модалитета и последично на исход лечења. Хумани мамаглобин је члан утероглобинске групе протеина који се у литератури често наводи као маркер специфичан за карцином дојке. Док се ниски нивои мамаглобина могу наћи у здравом ткиву дојке, његова експресија је драматично повишена код пацијената са карциномом дојке. Његова детекција у крви је у вези са појавом метастаза, а његов ниво утиче на прогнозу болести. Watson и Fleming су 1994-те године методом PCR (polymerase chain reaction) изоловали ланац цДНК која је кодирала протени, данас познат као хумани мамаглобин (hMAG). Осим у ткиву дојке, hMAG-B подтипа (hMAG B-1 и B-2) је такође детектован и у ткиву карцинома ендометријума и оваријума. У литератури се често користи различита номенклатура када је у питању мамаглобин, тако да поред hMAG можемо срести бројне скраћенице као што су: MAM, MGB, UGB3, MMG, SCGB2A1. Хумани мамаглобини А и В су хомологни чланови велике фамилије протеина са великим значајем у дијагностици и прогнози исхода лечења пацијената са карциномом дојке. Клиничке студије сугеришу да велики број пацијената са карциномом дојке има системску болест и да код приближно 25–30% пацијента код којих су верификовани негативни лимфни нодуси припадајуће аксиле у време хируршке интервенције ипак долази до појаве удаљених метастаза у петогодишњем периоду праћења и често до смртог исхода. Системска адјувантна терапија може да допринесе ерадикацији резидуалних карциномских ћелија које су се већ прошириле до удаљених ткива и органа. Ови потенцијални фокуси тумора могу дуго остати аваскуларни и клинички неми али задржавају потенцијал за раст и размножавање тако да се могу активирати и после више година. Хумани мамаглобин (hMAM) је експримиран у мањој концентрацији у нормалном ткиву дојке, али је у карциномском ткиву дојке његова концентрација повишена, док у крви и коштаном сржи здравих пацијената није присутан. Показао се као значајан предиктор јављања метастаза у костима код пацијената са карциномом дојке. Хумани мамаглобин се сматра једним од најзначајнијих маркера хематогене дисеманације карцинома дојке. У литератури се може наћи више радова који се тичу анализе нивоа мамаглобина у периферној крви пацијената са карциномом дојке, мање је радова који описују ниво мамаглобина у самом туморском ткиву, док је најмање радова који се тичу испитивања нивоа мамаглобина у перитуморском ткиву. Циљ докторске дисертације је био анализа нивоа мамаглобина у туморском и перитуморском ткиву дојке, њихова корелација са другим

маркерима који утичу на појави рецидива тумора и метастазирање, као што су Ki 67 и E-Cadherin, што би директно утицало на избор одговарајућег модалитета лечења.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

A. Кратка биографија кандидата

Др Бојан З. Милошевић, спец. опште хирургије, рођен је 11.07.1976. године у Крагујевцу. Основну школу и гимназију завршио је у Крагујевцу са одличним успехом. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписао је школске 1995/96. године, а дипломирао је школске 2001/02. године са просечном оценом 8,40 након шест година студирања. 2003. године завршио је школу Резервних Официра - Санитетске службе ВМА. Одмах по дипломирању започео је стаж и уписао последипломске студије из Ургентне хирургије. Завршио је стаж и положио је стручни испит. Магистарску тезу под називом: „Процена значаја појединих фактора у настајању, развоју и прогнози акутног билијарног перитонитиса“ одбранио је 07.07.2006. године пред комисијом којом је председавао академик проф. др Александар Димитријевић и тиме стекао академско звање магистар медицинских наука. Уписао је трећу годину Докторских академских студија, на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална хирургија. Докторску дисертацију под називом: „Експресија мамаглобина у ткиву као предиктора агресивности тумора дојке“ пријавио је 14.04.2016. године. На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу 13.09.2016. године дата је сагласност за израду теме докторске дисертације и именован ментор, проф. др Драган Чановић. На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу 04.04.2018. године уместо сада покојног проф. др Драгана Чановића за ментора је именован проф. др Срђан Нинковић (број одлуке IV- 03-247/53). Запослен је од 2006. године у Клиничком центру у Крагујевцу, Клиника за хирургију. Октобра месеца 2008. године започео је специјализацију из опште хирургије на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Положио је специјалистички испит из опште хирургије дана 27.01.2014. године са одличним успехом, чиме је стекао стручни назив специјалисте опште хирургије. Члан је Српског лекарског друштва, Српског Панкреасног Клуба, European Pancreatic Club, Удружења ендоскопских хирурга Србије и Европске асоцијацијације ендоскопске хирургије. Активно учествује од 2006. године у научно - истраживачком раду и извођењу практичне наставе на предмету Хирургија, Факултета медицинских наука у Крагујевцу, као и у организацији рада хируршке катедре. Одлуком Наставно-научног већа, број : 01-5389/5-3 од 28.05.2014. године, мр

сци. др Бојан З. Милошевић, специјалиста опште хирургије, изабран је за асистента за ужу научну област Хирургија. Једногласном одлуком чланова Катедре за хирургију изабран је за секретара хируршке катедре. Учесник је пројекта Министарства науке Републике Србије III 41010 : „Преклиничка испитивања биоактивних супстанци“ - учествује као истраживач, у пројектном циклусу 2011-2018. Говори енглески и немачки језик, познаје рад на рачунару.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. ¹Cvetkovic DM, ¹**Milosevic BZ**, Cvetkovic AM, Ninkovic SM, Jovankic JV, Jovanovic DV, Markovic SD. The concentration of MMP9 in the tumor and peritumoral tissue as prognostic marker in breast cancer patients. *Vojnosanit Pregl.* 2017; doi: 10.2298/VSP170313118C **M23** ¹Equal first authors
2. Ninkovic S, Ninkovic V, Cvetkovic A, Cvetkovic D, Nedovic J, **Milosevic B.** Multifocal and multicentric breast cancer: is breast conserving surger acceptable? *J BUON.* 2012; 17(1):38-45. **M23**
3. Pesovic JP, **Milosevic BZ**, Canovic DS, Cvetkovic AM, Milosavljevic MZ, Jevdjić JD, Pavlovic MD, Petrovic MD. Cancer of ectopic parathyroid gland presentation of the disease with a case report. *Int J Clin Exp Med.* 2013; 6(3): 227- 30. **M23**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду су остали исти. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном. Докторска дисертација др Бојана З. Милошевића садржи следећа поглавља: увод, циљеве истраживања, материјал и методе, резултате, дискусију, закључак и литературу.

У уводном делу кандидат је, цитирајући релевантну литературу, детаљно објаснио познате чињенице у вези са етиологијом и патогенезом карцинома дојке. Посебна пажња је посвећена досадашњим сазнањима о повезаности различитих типова молекуларних маркера метастазирања са посебним освртом на улогу мамаглобина као предиктора исхода болести.

Након јасно дефинисаних циљева истраживања и хипотеза студије, који се поклапају са онима одобреним приликом пријаве тезе, кандидат је детаљно описао методологију извођења истраживања. Материјал и методе рада детаљно су и прецизно

написани, и поклапају се са подацима изнетим у пријави тезе. Ово поглавље реализовано је кроз детаљно објашњење свих примењених метода рада, а које укључују; критеријуме за укључивање пацијената у студију, припрему узорака ткива, одређивање концентрације хуманог Mamaglobin-A у ткиву карцинома дојке, испитивање експресије информационе РНК за mamaglobin-A gen, изолацију рибонуклеинске киселине из ткива и ћелија, реверзну транскрипцију (RT-PCR), квантитативну ланчану реакцију полимеразе (qRT-PCR).

Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани. Приказана је концентрација мамаглобина А у туморском и перитуморском ткиву пацијената са карциномом дојке у односу на ТНМ класификацију, хистолошки градус тумора, патохистолошки тип тумора, старосну доб пацијента, хормонски и HER 2 статус. Потом је представљена генска експресија мамаглобина А у туморском и перитуморском ткиву пацијената са карциномом дојке у односу на патохистолошки тип тумора, старосну доб пацијента, хормонски и HER 2 статус, ТНМ класификацију, захваћеност маргина препарата карциномом и хистолошки градус тумора.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су врло детаљно дискутовани, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих, па чак и опречних података о утицају нивоа мамаглобина на исход болести код пацијенткиња са карциномом дојке. При томе су наведени ставови из најзначајнијих научних радова поменутог области.

У поглављу Литература су прецизно наведене све референце коришћене у припреми и реализацији докторске дисертације.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Бојана З. Милошевића под насловом „Експресија мамаглобина у ткиву као предиктора агресивности тумора дојке“, по обиму и квалитету израде одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Протеинска експресија мамаглобина како у туморском тако и у перитуморском ткиву се може користити као прогностички маркер хематогене дисеминације рака дојке

2. Дефинисали смо конкретне граничне вредности концентрације мамаглобина како за туморско, тако и за перитуморско ткиво, изнад којих се са великом вероватноћом може претпоставити да ће доћи до метастатске дисеминације болести.
3. За перитуморско ткиво гранична концентрација мамаглобина одређена ELISA тестом је 0,6704221 ng/ml, док је за туморско ткиво та вредност 0,5784426 ng/ml.
4. Генска експресија мамаглобина се може користити као прогностички маркер хематогене дисеминације рака дојке само када је у питању туморско, али не и када је у питању перитуморско ткиво.
5. За туморско ткиво гранична вредност генске експресије мамаглобина одређана RT-qPCR је 1,003 ng/ml.
6. Анализом мамаглобина у туморском и перитуморском ткиву из веома хетерогене групе пацијената са карциномом дојке дефинишемо оне који су под повишеним ризиком за развој системске болести, те код њих саветујемо примену агресивног адјувантног онколошког третмана у циљу превенције развоја системске болести.
7. Одређивање ткивних нивоа мамаглобина код пацијената са карциномом дојке може бити корак у индивидуализацији терапије, која ће бити оптимална за сваког пацијента понаособ.
8. Хумани мамаглобин представља значајан прогностички маркер развоја системске болести када је у питању рак дојке.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Из докторске дисертације се закључује да се протеинска експресија мамаглобина како у туморском, тако и у перитуморском ткиву може користити као предиктор болести, док се генска експресија мамаглобина само у туморском ткиву може користити као прогностички маркер хематогене дисеминације рака дојке, али не и генска експресија у перитуморском ткиву. Дефинисали смо конкретне вредности генске експресије мамаглобина за туморско ткиво, изнад којих се са великом вероватноћом може претпоставити да ће доћи до метастатске дисеминације болести. На тај начин се може издвојити група пацијената под повишеним ризиком за развој метастатске болести, а која се не може детектовати стандардно примењиваном методологијом која је у широкој клиничкој употреби, те код њих саветујемо примену агресивног адјувантног онколошког третмана.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су међународном часопису, категорије М23 са импакт фактором 0,367.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Бојана З. Милошевића под насловом „Експресија мамаглобина у ткиву као предиктора агресивности тумора дојке“ на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно осмишљеној методологији, и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању актуелне и недовољно проучаване и третиране проблематике.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата др Бојана З. Милошевића, урађена под менторством проф. др Срђана Нинковића, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја за разумевање улоге нивоа мамаглобина у туморском и перитуморском ткиву као предиктора исхода болести код пацијенткиња са карциномом дојке.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Експресија мамаглобина у ткиву као предиктора агресивности тумора дојке“ кандидата др Бојана З. Милошевића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

У Крагујевцу, 18.05.2018.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. **Проф. др Јасна Јевђић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник

2. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан

3. **Проф. др Слободанка Митровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан

4. **Проф. др Иван Јовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан

5. **Проф. др Владан Живаљевић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан
