

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ВЕЋУ МЕНТОРА

**ПРЕДМЕТ: ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШНЕ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Изборног већа Медицинског факултета у Крагујевцу, одржаној дана 24.06.2009 године (одлука бр. 01-3944/3-7) одређена је комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом: **"Значај корелације клиничко - морфолошких параметара и нивоа експресије HER2 и P53"** кандидата Весне Станковић, доктора медицине и магистра медицинских наука. Именована је комисија у саставу:

1. **др Љиљана Вучковић - Декић** - председник, научни саветник Института за онкологију и радиологију Србије у Београду за уже научне области Имунологија и Етика науке.

2. **проф. др Милан Кнежевић** - ментор, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија.

3. **проф. др Снежана Јанчић** - члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија.

Комисија је прегледала и проучила приложену докторску дисертацију кандидата мр Весне Станковић и подноси Већу Ментора следећи

ИЗВЕШТАЈ

Наслов докторске дисертације, циљеви и методологија истраживања одговарају одобренима. У приложеној докторској дисертацији, истраживање према постављеним циљевима, примењеној методологији и описаним резултатима, као и произашлим закључцима одговара наслову докторске дисертације.

Докторска дисертација написана је на 181 страни и садржи следећа поглавља: Увод (3 стране), Преглед литературе (49 страна), Циљ (2 стране), Материјал и методе (7 страна), Резултати (61 страна), Дискусија (38 страна), Закључци (3 страна), Литература (18 страна). Истраживање је документовано са 48 табела, 9 графикона и 32 хистолошке фотомикрографије. У поглављу Литература цитирана је 296 библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

У **Уводном** делу и теоретском разматрању кандидат је кратко изложио анатомију, ембриологију и хистологију дебелог црева, савремене аспекте патогенезе малигних тумора дебелог црева, патохистолошке карактеристике и класификације ових неоплазми, елементе стандардизованих патохистолошких анализа, актуелне молекуларне прогностичке и предиктивне факторе, као и молекуларну биологију и прогностички значај експресије p53 и HER2.

У другом поглављу постављени су **Циљеви** истраживања и конкретни задаци у складу са постављеним циљевима: испитивање нивоа експресије HER2 и p53 у туморима на оперативном материјалу, компарација нивоа експресије са патолошким стадијумом тумора (pTNM), корелација нивоа експресије са степеном хистолошке диференцијације тумора, повезаност експресије са патохистолошким карактеристикама, макроскопском манифестацијом и локализацијом тумора старосном доби и полом болесника, као и присуство или одсуство корелације експресије p53 и HER2 у циљу бољег разумевања туморске прогресије кроз коекспресију више маркера.

Методологија рада је прегледно изложена. Истраживање је урађено као проспективна, клиничко - експериментална студија. Коришћен је постоперативни материјал добијен ресекцијом колоректалног тумора, од 63 пацијента оба пола, са Хируршке клинике Медицинског факултета у Крагујевцу. Имунохистохемијска испитивања обављена су на одељењу за патологију и судску медицину КЦ "Крагујевац" у Крагујевцу. У циљу добијања релевантних патохистолошких података коришћене су рутинска хематоксилин - еозин (ХЕ) метода и имунохистохемијска метода DAKO LSAB / HRP. Рутинска ХЕ метода примењена је за патохистолошку верификацију и анализу тумора која је обухватила прогностичке и предиктивне параметре. Имунохистохемијска високо сензитивна и специфична техника DAKO LSAB / HRP примењена је за идентификацију експресије p53 и HER2 на ресектату колоректалног карцинома.

У статистичкој анализи, примењена је дескриптивна статистика, χ^2 - квадрат и Фишеров тест, *Man Whitney*-ев тест, *Kruskal – Wallis*-ов тест и бинарна логистичка регресија.

Резултати истраживања су концизно и јасно изложени, приказани табелама и графиконима. Највећи број анализираних тумора припадао је добродиферентованим туморима, жлездане диференцијације у Т3 стадијуму са доминантном локализацијом у сигмоидном колону. Нуклеарна експресија p53 је била присутна у више од половине тумора са статистичким значајном разликом у сигми у односу на друге локализације. Нуклеарна експресија p53 није корелирала са клиничко - патолошким параметрима, старосном доби и полом пацијената а значајно је смањена експресија код улцеришуће форме ових неоплазми. Експресија HER2 је била присутна у мање од 10 процената испитиваних тумора без корелације са клиничко - хистолошким параметрима, старосном доби и полом пацијената уз пад експресије код тумора дисталних партија - ректума.

Дискусија добијених резултата заснована је на њиховом поређењу са постојећим литературним подацима из ове области. Према подацима наведеним у поглављу дискусија, у савременој литератури, још увек постоје контрадикторни подаци о експресији HER2 и p53 у функцији прогностичких параметара код колоректалних карцинома, што је условљено бројем анализираних пацијената, избором и обрадом узорка, избором имунохистохемијске технике, употребом антитела различите специфичности, статистичком анализом и интерпретацијом података. Сви добијени резултати, дискутовани су са становишта сваког од наведених аспеката.

Закључци произашли из резултата ове студије сугеришу да молекуларни маркери који употпуњују клиничко – патолошке параметре нису тако заступљени код колоректалних карцинома због недостатка квалитетних проспективних студија, недефинисаних скоринг система, дозе субјективности у тумачењу, што се одражава на практичну – дијагностичку употребу, и отвара теме за даља истраживања.

ОЦЕНА НУЧНОГ ДОПРИНОСА И ОЦЕНА КАНДИДАТА

Докторска дисертација кандидата мр Весне Станковић под називом "**Значај корелације клиничко - морфолошких параметара и нивоа експресије HER2 и p53 код колоректалних карцинома**" представља оригинални допринос потпунијем сагледавању начина и нивоа експресије HER2 и p53 као потенцијалних прогностичких параметара и предиктора постоперативног исхода пацијената са колоректалним карциномом као и значајним критеријумом за избор адекватне, оптималне, циљне антитуморске терапије. У савременој литератури, још увек су ретки резултати патохистолошких студија које на свеобухватан начин, као што је то овде приказано, истовремено утврђују утицај великог броја фактора на експресију HER2 и p53 код колоректалних карцинома, што представља посебну вредност ове студије.

Оцењујући поднети материјал докторске дисертације "**Значај корелације клиничко - морфолошких параметара и нивоа експресије HER2 и p53 код колоректалних карцинома**" кандидата мр Весне Станковић, комисија је дошла до закључка да је научно интересантна тема обрађена на одговарајући начин, што је резултирало оригиналним налазима, који представљају значајан допринос базичним истраживањима патохистолошких карактеристика колоректалних карцинома и њиховог прогностичког значаја. На основу свега изложеног чланови Комисије са задовољством предлажу Већу Ментора да прихвати извештај о оцени завршене докторске дисертације под називом "**Значај корелације клиничко - морфолошких параметара и нивоа експресије HER2 и p53 код колоректалних карцинома**" кандидата мр Весне Станковић и одобри јавну одбрану.

У Крагујевцу,
05.07.2009.год.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др Љиљана Вучковић - Декић - председник,
научни саветник Института за онкологију и
радиологију Србије у Београду за уже научне
области Имунологија и Етика науке.

проф. др Милан Кнежевић - ментор,
редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну
област Патолошка анатомија.

проф. др Снежана Јанчић - члан,
редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну
област Патолошка анатомија.
