

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЛЈЕНО	25.06.2018.			
Орг. јед.	05	5034-1		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-247/50, од 04.04.2018. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Александре Бабић, под називом:

„Корелација експресије естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина D1 и Vcl-2 са релапсом колоректалних карцинома Dukes B и C стадијума”

Чланови комисије су:

Предлог Комисије:

1. Доц. др Наташа Здравковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. Проф. др Снежана Церовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Патолошка анатомија, члан
3. Проф. др Гордана Радосављевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Лични подаци

Александра Бабић је рођена 07.01.1976. године у Крагујевцу. Медицински факултет у Београду је уписала школске 1995/1996 године, а завршила 2004. године, чиме је стекла стручно звање доктор медицине. Стручни испит је положила 25.07.2005. Специјалистичке студије из интерне медицине уписала је школске 2011/2012, а специјалистички испит положила 25.04.2016. Субспецијалистичке студије из онкологије уписала је школске 2016/2017.

Академске докторске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, смер Онкологија, уписала је школске 2013/2014 године. У току студија положио све испите предвиђене планом и програмом и 16.07.2014. године је положила усмени докторски испит са оценом 10. Тренутно на трећој години Академских докторских студија, смер онкологија.

Од 2008. године запослена је у КБЦ Земун, у служби медокалне онкологије, где од 2016. ради као специјалиста интерне медицине.

Говори енглески и немачки језик. Познаје рад на рачунару.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Корелација експресије естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина D1 и Bcl-2 са релапсом колоректалних карцинома Dukes B и C стадијума”

Предмет: Испитивање нивоа експресије естрогенских рецептора алфа и бета, прогестеронског рецептора, циклина D1 и Bcl-2 на ткиву колоректалног карцинома Dukes B и C стадијума, као и утврђивање корелације њихове експресије са настанком релапса код оболелих од овог тумора.

Хипотезе: Нема значајне разлике у нивоима експресије естрогенског рецептора алфа и прогестеронског рецептора у групи пацијената код којих се релапс колоректалног карцинома Dukes B и C стадијума јавио у прва 24 месеца (група А) у односу на групу пацијената који су без релапса 48 месеци или дуже (група Б). Ниво експресије естрогенског рецептора бета је значајно мањи у групи пацијената код којих се релапс колоректалног карцинома Dukes B и C стадијума јавио у прва 24 месеца (група А) у односу на групу пацијената који су без релапса 48 месеци или дуже (група Б). Ниво експресије циклина D1 и Bcl-2 је значано већи у групи пацијената код којих се релапс колоректалног карцинома Dukes B и C стадијума јавио у прва 24 месеца (група А) у односу на групу пацијената који су без релапса 48 месеци или дуже (група Б).

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини у часопису категорије M51 који излази на једном од водећих светских језика у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Babic A, Vukov V, Milanovic S, Aleksic A, Tomasic Lj. Swollen scapula as the first clinical feature of disseminated malignant disease. *SJECR*, 2017; DOI: 10.1515/sjecr-2017-0052. **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Током претходне две деценије бројне епидемиолошке студије су указале на протективни ефекат естрогена на настанак колоректалног карцинома. Откриће две врсте естрогенских рецептора (естрогенског рецептора алфа и естрогенског рецептора бета), као и разлике у нивоима њихове експресије на здравој мукози колона и ткиву

колоректалног карцинома, допринело је тези да би могли имати значајну улогу у иницијацији и прогресији ове болести.

Прогестеронски рецептор је протеин који је такође регулисан естрогеним хормонима путем ERE који се налазе у саставу промотера његовог гена.

Циклин D1 је кључан за прогресију ћелије из G1 у S фазу ћелијског циклуса. Своју функцију започиње формирањем комплекса са циклин зависним киназама 4 и 6 (енг. cyclin dependent kinase 4/6 - CDK4/6), након чега следи фосфорилација и инактивација Rb протеина и ослобађање транскрипционог фактора који активира гене који су кључни за прогресију ћелијског циклуса.

Поред хиперрегулисане пролиферације, онкогенези колоректалног карцинома доприноси и не-улазак ћелије у апоптозу. Bcl-2 је анти-апоптогски протеин који своју функцију остварује контролом протока цитохрома c кроз специјализоване канале на спољашњој митохондријалној мембрани. Спречавањем ослобађања цитохрома c у цитоплазму ћелије онемогућава се каскадни процес каспазних активности чији би крајњи резултат био апоптоза ћелије.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Значај ове студије је у утврђивању повезаности између експресије естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина D1 и Bcl2 и клиничко-патолошких параметара колоректалног карцинома у циљу могућег предвиђања утицаја поменутих белега на агресивност и прогнозу болести.

Циљ студије

1. Одредити експресију естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина D1 и Bcl2 у ткиву пацијената са колоректалним карциномом Dukes B и C стадијума.
2. Испитати повезаност експресије естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина D1 и Bcl-2 са стандардним клиничко-патолошким параметрима тумора.
3. Испитати повезаност експресије естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина D1 и Bcl-2 са релапсом колоректалног карцинома Dukes B и C стадијума у прва 24 месеца од радикалне операције (група А пацијената).

4. Испитати повезаност експресије естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина D1 и Bcl-2 са недостатком релапса колоректалног карцинома Dukes B и C стадијма 48 месеци или дуже од радикалне операције (група Б пацијената).

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Естрогенски рецептори се састоје из три домена: AF1 и AF2 (енгл. activating functions 1 and 2) и „лиганд-везујућег“ домена, а крајњи резултат рецепторске сигнализације је регулација транскрипционе активности циљних гена преко специфичних секвенци деоксирибонуклеинске киселине – тзв. „естроген везујућих елемената“ (енг: Estrogen Response Elements - ERE). Међутим, активирани естрогенски рецептори своју функцију остварују и деловањем на транскрипционе факторе који не садрже „естроген везујуће елементе“ као нпр. AP-1, али и на протеине MAPK и PI3K-AKT сигналних путева.

Студије на есперименталним животињама су показале да је већина “класичних” функција естрогена повезана са деловањем „преко“ естрогенског рецептора алфа, а да су његови пролиферативни ефекти модулисани деловањем естрогенског рецептора бета. Обзиром да је експресија естрогенског рецептора алфа у колону занемарљива, логично је да се овом рецептору не може приписати антипролиферативни ефекат. Експерименти на мукози колоне естроген рецептор бета „knock out“ мишева показали су да губитак овог рецептора индукује хиперпролиферацију, заустављање диференцијације и поремећај апоптозе ћелија колонишне мукозе. Такође, постоје докази да се током вишестепеног процеса онкогенезе колоректалног карцинома експресија естрогенских рецептора алфа и бета смањује, што је указало на могућу улогу естрогенске сигнализације у напредовању тумора. Утврђено и да је експресија естрогенског рецептора бета у колоректалном карциному у негативној корелацији са прогнозом болести, а смањена експресија овог рецептора нађена је у туморима већег градуса и веће масе. Ниво експресије естрогенског рецептора бета је у обрнутој корелацији са Dukes staging системом, а селективни губитак његове експресије током прогресије колоректалног карцинома истиче улогу ове онкосупресивне сигнализације.

На ћелијским линијама хуманих остеобласта је показано да повећање генске експресије прогестеронског рецептора доминантно стимулише естрогенски рецептор алфа. Такође, експерименти на ћелијским културама лејомиома материце потврдили су да прогестеронски рецептори деловањем на промотер Bcl-2 гена (који кодира анти-апоптотски Bcl-2 протеин) индукују његову експресију а тиме и пролиферацију ћелија. Циклин D1 у садејству са прогестеронском рецепторском сигнализацијом стимулише аутономни пролиферативни одговор ћелија.

Међутим, показано је да циклин D1 може да активира различите транскрипционе факторе и другим механизмима, а један од њих је и везивање за AF-1 трансактивациони домен естрогенског рецептора. Обзиром да је показано да је експресија циклина D1 у

позитивној корелацији са експресијом мутираних ER којима nedostaje AF-1, могуће је да циклин D1 стимулише естрогенске рецепторе трансактивацијом везаном за AF-2.

Студије у којима је на канцерским ћелијама испитиван утицај сигнализације естрогенског рецептора бета на циклин D1 имале су опречне резултате. На HeLa ћелијским линијама је доказано да естрогенски рецептор бета може посредно да инхибира активацију гена за циклин D1 инхибицијом активације естрогенског рецептора алфа и других пролиферативних чиниоца које регулишу AP-1 или CRE. С друге стране, на ћелијама карцинома простате показано је да естрогенски рецептор бета може да повећа ниво експресије циклина D1 и тако допринесе прогресији и патогенези карцинома. У студији Wangefjord и сарадника експресија циклина D1 у ткиву колоректалног карцинома била је повољан прогностички фактор код мушкараца, али не и код жена, што говори у прилог тези да је колоректални карцином хормон-завистан тумор. Ипак, већина студија је потврдила да је повећана експресија циклина D1 неповољан прогностички фактор, и да је повезана са смањеним укупним преживљавањем (енг. overall survival - OS) и смањеним временом без болести (енг. disease free survival - DFS).

Bcl-2 је често високо експримиран у ћелијама хуманих карцинома, а доказано је да индукује онкогенезу стимулацијом експресије циклина D1 на ћелијама карцинома дојке. Естрогенски рецептори, у спреси са различитим сигналним путевима такође утичу на експресију Bcl-2 гена. Естрогенски рецептор алфа у спреси са АКТ сигналним путем активира транскрипциону активност промотера Bcl-2 гена, што за резултат има пораст нивоа Bcl-2 протеина. С друге стране, естрогенски рецептор бета индукује перзистентну фосфорилацију p38/MAPK, а овако активирана киназа након тога фосфорилише Bcl-2 протеин што смањује његов анти-апоптотски потенцијал.

Резултати досадашњих студија којима је испитивана експресија естрогенских и прогестеронских рецептора на ткиву колоректалног карцинома су контрадикторни у смислу великих варијација нивоа експресије. Такође, у научној литератури нема података о корелацији естрогенске и прогестеронске сигнализације са појавом релапса колоректалног карцинома. Испитивања корелације експресије циклина D1 и клиничког исхода овог тумора, такође нуде опречне резултате. Удружена корелација експресије естрогенских, прогестеронских рецептора, циклина D1 и Bcl-2 до сада није испитивана на ткиву колоректалног карцинома.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Студија је дизајнирана као ретроспективно-проспективна студија, у области изучавања основних патогенетских механизма болести коришћењем патохистолошког

материјала узетом од пацијената, из постојеће архиве, као и клиничким и дијагностичким подацима добијеним током даљег клиничког лечења и праћења истих пацијената.

2.7.2. Популација која се истражује

У студији ће бити коришћен оперативни материјал добијен радикалним хируршким лечењем пацијената оболелих од колоректалног карцинома (аденокарцином Dukes В/С по Dukes класификацији, тј. II / III стадијума по TNM класификацији), оперисаних на Служби опште хирургије КБЦ Земун, као и подаци добијени током наставка специфичног онколошког лечења и редовног праћења истих пацијената на Служби медикалне онкологије КБЦ Земун у периоду од 01. априла 2008. до 01. јанура 2018. године.

Клинички подаци ће бити прикупљени увидом у историје болести и конзилијарне одлуке испитиваних пацијената.

Као методе користиће се макроморфолошка и патохистолошка анализа тумора, стандарним методом бојења Хематоксилин/Еозин (H&E), а након тога и имунохистохемијским методом.

Патохистолошко и имунохистохемијско испитивање

За извођење студије користиће се оперативни материјал колоректалних тумора који је укалупљен у парафинске блокове и архивиран у Служби за клиничку патологију КБЦ Земун. Са парафинских блокова ће бити прављени репрезентативни ткивни исечци на ротационом микротому (Leica RM2125RT) дебљине 3-4 μ m, који ће након преноса на Superfrost+ предметна стакла бити депарафинисани кроз серију ксилола (4 пута по 5 минута), а затим и рехидратисани потапањем у опадајуће концентрације алкохола (100%, 96%, 70% и 50%) 3 пута по 5 минута. Након тога би уследило демаскирање антигена у цитратном пуферу (pH 6,0) и блокирање ендogene пероксидазе у трајању од 20 минута у 3% раствору водоник пероксида (H₂O₂). Након испирања у PBS-у и инкубације преко ноћи на 4°C са примарним антителима (антихумана ER α , ER β , PR, циклин D1 и Bcl-2 – антитета) у влажној комори, обележени антигени би били инкубирани са биотинилизованим антителом (Vectastain Elite ABC кит) 1 сат на собној температури. Ово биотинилизовано антитело реагује са авидинским молекулима коњугованим са пероксидазом рена (енг. horseradish peroxidase, HRP). Након испирања у PBS-у, уследила би визуелизација помоћу 3,3'-diaminobenzidine-a (DAB), који маркира места антиген-антитело реакције браон бојом, након чега следи контрастно бојење Mayer-овим хематоксилином и дехидратација у растућој серији алкохола (70%, 96%, 100%) и ксилола.

Контрола квалитета и специфичности имунохистохемијске реакције:

Током имунохистохемијског испитивања ткивних узорака паралелно ће бити контролисан квалитет и специфичност бојења применом позитивних и негативних контролних поступака, према пропозицијама UK NEQAS (енг. UK National External Quality Assessment for Immunocytochemistry). Као „позитивна“ контрола служили би ткивни узорци за која је раније сигурно утврђено да садрже антигене које је могуће визуелизовати примењеном методом. Ови пресеци би били третирани на исти начин као и испитивани ткивни узорци.

Као „позитивни“ ткивни узорци биће коришћени:

1. ткиво лимфома мантл ћелија (енг. mantle cell lymphoma – MCL) за визуелизацију циклина D1
2. ткиво фоликуларног лимфома за визуелизацију Bcl-2, и
3. ткиво карцинома дојке за визуелизацију ER α , ER β и PR.

„Негативну контролу“ (контрола реагенса) чиниће ткивни узорци на које је уместо примарних антитела апликован неимуни серум.

Вредновање резултата имунохистохемијског испитивања

Семиквантитативна процена експресије свих имунохистохемијских маркера биће урађена на основу интензитета имунохистохемијског бојења, узимајући у обзир бројност обојених ткивних структура и/или интензитет имунохистохемијског бојења по систему процене датом посебно за одређене врсте маркера.

А) Естрогеснски рецептори алфа и бета и прогестеронски рецептор. Користиће се тростепени „scoring“ систем према препорукама Konstantinopoulos et al (7), а састоји се процени интензитета бојења и процента позитивности ћелијских једара. Тумори ће бити класификовани као негативни за експресију естрогенских рецептора алфа и бета уколико мање од 10% ћелијских једара покаже позитивност бојења. Умерена експресија ће бити дефинисана као слаба позитивна пребојеност више 50% ћелијских једара или јака позитивна пребојеност 10-50% ћелијских једара. Висока експресија рецептора ће бити дефинисана уколико више од 50% ћелијских једара покаже јаку позитивну пребојеност.

Б) Циклин D1 и Bcl-2. Интензитет једарне експресије циклина D1 и Bcl-2 биће изражен као: без експресије, слаб, умерен и јак. Пропорција позитивних туморских ћелија биће изражена на следећи начин: 0 = 0 до 1%, 1 = 2 до 25%, 2 = 26 до 50%, 3 = 51 до 75% и 4 = > 75%. За даљу статистичку анализу експресија циклина D1 и Bcl-2 биће изражена дихотомно као негативна (нема експресије) и позитивна (било који интензитет експресије, фракције и интензитета).

2.7.3. Узорковање

У студију ће бити укључени пацијенти који задовољавају све доле наведене критеријуме:

1. Пацијенти којима је је одговарајућим дијагностичким и „imaging” процедурама утврђено и патохистолошким методама потврђено постојање ресектабилног колоректалног аденокарцинома, а код којих је након радикалног оперативног лечења и постигнуте R0 ресекције болест сврстана у Dukes B или C стадијум према Dukes класификацији тј. стадијуме II или III према TNM класификацији.

2. Пацијенти који су након радикалног оперативног лечења наставили су третман применом адјувантне хемиотерапије у складу са индикацијама Правилника о стандардима за примену цитостатика Републичког фонда за здравствено осигурање Републике Србије, и праћени на редовним контролама према препорукама Националног водича добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење рака колона и ректума.

3. Пацијенти који су започели са применом адјувантне хемиотерапије 4-8 недеља након оперативног лечења.

4. Пацијенти су према времену до појаве релапса болести могу бити сврстани у једну од две групе (А и Б):

А. групу чине пацијенти код којих се први релапс болести јавио у оквиру две године (24 месеца) од дана операције - $DFS \leq 24$ месеца (енгл. relapse free survival / disease free survival / DFS).

Б. групу чине пацијенти код којих није било релапса болести најмање четири године (48 месеци) од дана операције - $DFS \geq 48$ месеци (енгл. relapse free survival / disease free survival /DFS).

Из студије ће бити искључени пацијенти који имају најмање један од доле наведених критеријума:

1. Пацијенти који су примили неoadјувантну хемио и/или радиотерапију.

2. Пацијенти код којих радикалним оперативним лечењем није постигнута R0 ресекција.

3. Пацијенти код којих је примена адјувантне хемиотерапије почела након више од 8 недеља од операције.

Протокол адјувантног лечења и праћења пацијената са прегледом анализа/дијагностичких процедура на основу којих је процењивана појава релапса болести

Након завршеног оперативног лечења и установљеног хистопатолошког налаза тумора сви пацијенти су примали адјувантну хемиотерапију у складу са индикацијама Правилника о стандардима за примену цитостатика Републичког фонда за здравствено осигурање Републике Србије, и праћени на редовним контролама према препорукама Националног водича добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење рака колона и ректума:

1. Сви пацијенти су у интервалу од 4-8 недеља од операције започињали лечење применом адјувантне хемиотерапије по протоколу 5FU/LV Мауо рег. (5-флуороурацил/леуковорин по Мауо режиму) следећим дозама: 5FU - 425mg/m² интравенски дневно, LV -20mg/m² интравенски дневно, током 5 узастопних дана, на 4 недеље).
2. Након трећег или четвртог циклуса лечења спровођена је „мини“ процена стања болести, када се рађени следећи прегледи/анализе: комплетна крвна слика, биохемијске анализе (гликемија, уреа, креатинин, AST, ALT, GGT, укупни билирубин, директни билирубин, CRP, LDH, укупни протеини, албумини, електролитни статус), туморски маркери СЕА и СА 19-9, радиографски преглед срца и плућа и ултразвучни преглед стомака и мале карлице.
3. Уколико је „мини“ проценом стања болести виђена или постављена сумња на релапс болести, терапија је обустављена и спроведена детаљна испитивања (мултислајсни скенери абдомена, мале карлице и грудног коша, колоноскопски преглед), а пацијент усмераван на онколошки конзилијум ради одлуке о даљем лечењу).
4. Сви пацијенти су примили укупно шест циклуса адјувантне хемиотерапије по 5FU/LV Мауо рег., осим у случајевима када је проценом стања болести у току хемиотерапије установљен релапс болести.
5. Сви пацијенти су након завршетка адјувантног лечења праћени на редовним контролама према препорукама Националног водича добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење рака колона и ректума, уз напомену о непостојању консензуса о тачно утврђеном протоколу за спровођење дијагностичких метода у циљу откривање релапса болести (што је, такође, наведено у Националном водичу) (слика 1.):

А) Након 4-8 недеља од завршетка адјувантног лечења свим пацијентима су учињени мултислајсни скенери абдомена, карлице, грудног коша и следеће лабораторијске анализе: комплетна крвна слика, биохемијске анализе (гликемија, уреа, креатинин, AST, ALT, GGT, укупни билирубин, директни билирубин, CRP, LDH, укупни протеини, албумини, електролитни статус), туморски маркери СЕА и СА 19-9).

Б) Након иницијалне скенерске дијагностике, током прве две године од завршетка адјувантног лечења сви пацијенти су долазили на тромесечне контроле, када су када се рађени следећи прегледи/анализе: комплетна крвна слика, биохемијске анализе (гликемија, уреа, креатинин, AST, ALT, GGT, укупни билирубин, директни билирубин, CRP, LDH, укупни протеини, албумини, електролитни статус), туморски маркери СЕА и СА 19-9, радиографски преглед срца и плућа и ултразвучни преглед стомака и мале карлице.

В) Колоноскопски преглед је рутински рађен у оквиру 6 месеци од завршеног оперативног лечења, а након тога на 2-3 године, или у случају потребе када је на основу симптоматологије или рутинских клиничких/дијагностичких прегледа потављена сумња на локални релапс болести.

Г) Мултислајсни скенери стомака, мале карлице и грудног коша рађени су једном годишње током првих пет година праћења болести, а након тога на две године, или у случају потребе ради детаљне процене стања болести када је на основу симптоматологије или рутинских клиничких/дијагностичких прегледа потављена сумња на релапс болести.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле: колоректални карцином

Зависне варијабле: ниво имунохистохемијске експресије естрогенског рецептора алфа, естрогенског рецептора бета, прогестеронског рецептора, циклина D1 и Bcl-2.

Збуњујуће варијабле: старост болесника, хистоморфолошке карактеристике ткивних узорака и клиничке карактеристике болесника са карциномом.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка је израчуната на основу података о експресији бета естрогенских рецептора у колоректалном карциному, а ови подаци су добијени из студије Рудолф и сарадници (8). Према подацима из литературе непостојање експресије бета естрогенских

рецептора је детективано код 48% испитаника са колоректалним карциномом. Студијски узорак је израчунат узимајући да је $\alpha=0.05$, а прецизност 0.1, а снага студије $1-\beta=0.95$ (95%). Применом програма G Power v.3.0.10 утврдили смо да је за дате критеријуме неопходан узорак од најмање 96 пацијената.

2.7.6. Статистичка обрада података

За статистичку обраду података добијених резултата биће употребљен програмски пакет SPSS (верзија 23.0, SRSS Inc., Chicago, IL). У анализи добијених резултата користимо: методе дескриптивне статистике, FU T test и/или Man-Whitney-јев тест, χ^2 тест, Фишеров тест тачне вероватноће. За испитивање повезаности између две варијабле биће коришћен Pearson-ов или Spearman-ов коефицијент корелације. За испитивање предиктора појаве рекурентног колоректалног карцинома биће примењена логистичка регресија. Дефинитивни избор статистичких метода зависиће од природе добијених резултата. Праг значајности (α) за сва статистичка израчунавања биће 0.05.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

У овим истраживању би по први пут била испитана корелација експресије естрогенских и прогестеронских рецептора са појавом релапса колоректалног карцинома Dukes B и C стадијума. Према подацима из досадашње литературе очекује се да је брзина настанка релапса у негативној корелацији експресијом естрогенског рецептора бета, а у позитивној корелацији са експресијом циклина D1 и Bcl-2, те би наведени маркери могли наћи примену и као прогностички маркери код оболелих код колоректалног карцинома Dukes B и C стадијума. Удружена корелација експресије естрогенских, прогестеронских рецептора, циклина D1 и Bcl-2 са клиничким исходном болести је највише испитивана код карцинома дојке и других „хормон-зависних“ тумора (карцинома материце, јајника), али никада до сада код колоректалног карцинома, те би се овим испитивањем добили вредни подаци о разумевању биологије овог тумора. Обзиром на потврђени протективни ефекат естрогена везан за настанак и прогресију колоректалног карцинома, потенцијални селективни модулатори естрогенских рецептора могли би имати улогу у превенцији ове болести.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Користећи ткивни материјал колоректалних карцинома испитаће се по први пут корелација експресије естрогенских и прогестеронских рецептора на ткиву колоректалног карцинома са појавом релапса ове болести. Такође ће се испитати и међусобна повезаност експресије естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина D1 и Bcl-2 са релапсом колоректалног карцинома Dukes B и C стадијума у прва 24 месеца од радикалне

операције. Испитивање би требало да покаже да ли експресија естрогенског рецептора бета, циклина D1 и Bcl-2 може да послужи као прогностички маркер код колоректалног карцинома Dukes B и C стадијума. Потенцијални селективни модулатори естрогенских рецептора могли би имати улогу у превенцији ове болести.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже **проф. др Сања Миленковић**, ванредни професор Стоматолошког факултета у Панчеву, за ужу научну област Патолошка анатомија. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

Радови у вези са темом докторске дисертације:

1. Brajić I, Škodrić S, **Milenković S**, Tepavčević Z, Soldatović I, Čolić S, Milašin J, Andrić M. Survivin, cyclin D1, and p21ras in keratocystic odontogenic tumors before and after decompression. *Oral Dis.* 2016 Apr;22(3):220-5.
2. Cirović S, Vještica J, Mueller CA, Tatić S, Vasiljević J, **Milenković S**, Mueller GA, Marković-Lipkovski J. NCAM and FGFR1 coexpression and colocalization in renal tumors. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014 Mar 15;7(4):1402-14.
3. Vuletić M, Jancić S, Ilić M, Azanjac G, Joksimović I, **Milenković S**, Jančićević-Petrović M, Stanković V. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and microvascular density (MDV) in different histotypes of basal cell carcinoma. *J BUON.* 2015;20
4. Bogdanović Lj, Radojević-Skodrić S, Lazić M, Bogdanović J, Spasić D. **Milenković S**, Puskas I, Basta-Jovanović G. Immunohistochemical detection of cyclin E in transitional cell carcinoma. *Journal of BUON.* 2011;16: 727-732.
5. Pljesa I, Berisavac M, Simić T, Pekmezović T, Corić V, Suvakov S, Stamatović L, Matic M, Gutić B, **Milenković S**, Pljesa-Ercegovac M, Savić-Radojević A. Polymorphic expression of glutathione transferases A1, M1, P1 and T1 in epithelial ovarian cancer: a Serbian case-control study. *J BUON.* 2017;22(1):72-79.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Онкологија.

5. Научна област чланова комисије

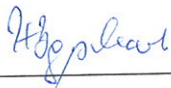
1. доц. др **Наташа Здравковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. проф. др **Снежана Церовић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Патолошка анатомија, члан
3. проф. др **Гордана Радосављевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан

Закључак и предлог комисије

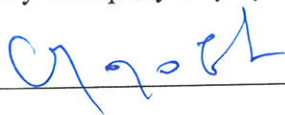
1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Александре Бабић, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. Предложена тема је оригинална и научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Резултати ове студије могли би да открију природу везе експресије естрогенског рецептора бета, циклина D1 и Vcl-2 код колоректалног карцинома Dukes B и C стадијума. Потенцијални селективни модулатори естрогенских рецептора могли би имати улогу у превенцији ове болести.
3. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу, да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Александре Бабић под називом: „**Корелација експресије естрогенских и прогестеронских рецептора, циклина D1 и Vcl-2 са релапсом колоректалних карцинома Dukes B и C стадијума**” и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

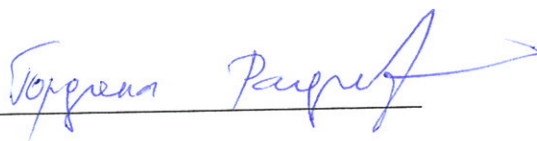
1. Доц. др Наташа Здравковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник



2. Проф. др Снежана Церовић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Патолошка анатомија, члан



3. Проф. др Гордана Радосављевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан



У Крагујевцу, 11.04.2018.године