

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.03.2017. godine, broj 5940/09, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**"Prognostički značaj androgenog receptora u ranom karcinomu dojke: meta-analiza"**

kandidata mr sc med dr Ivane Božović-Spasojević, zaposlenoj na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu; mentor je profesor Svetislav Tatić, redovni profesor Katedre za patologiju, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu; komentor je Naučni saradnik Snežana Šušnjar, lekar Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Radan Đžodić, redovni profesor na Katedri za hirurgiju, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Doc dr Marina Nikitović, docent na Katedri za radiologiju, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. N. Sav. dr Mirjana Branković Magić, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Božović-Spasojević Ivane napisana je na ukupno 105 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci, literatura i prilog. U disertaciji se nalazi ukupno 13 tabela, uključujući i jednu tabelu u prilogu rada, 14 grafikona i 6 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu u prilogu.

U **uvodu** detaljno je objašnjena uloga androgena, testosterona (T) i 5 - dihidrotestosterona (DHT), kod muškaraca i kod žena, koji ispoljavaju svoje efekte interakcijom sa androgenim receptorom. Prikazana je struktura i funkcija androgenog receptora, koji pripada grupi nuklearnih steroidnih receptora, kao i receptori za estrogen (ER) i progesteron (PR), ali za razliku od njih, ekspresija i uloga androgenog receptora u karcinomu dojke nije tako opsežno proučavana. Na osnovu savremene literature objašnjena je potencijalna uloga androgenog receptora u kancerogenezi karcinoma dojke, kao i kod svakog od postojećih kliničkih podtipova karcinoma dojke. Takođe, razmatrana je moguća uloga androgenog receptora u novoj podeli molekularnih podtipova karcinoma dojke, uzevši u obzir da je AR visoko zastupljen u karcinomu dojke. Predstavljani su aktuelni epidemiološki i klinički podaci kod premenopauzних i postmenopauzних žena, o ulozu androgenog receptora kao prognostičkog faktora, u odnosu na prisustvo estrogenskog receptora i estrogenskog miljea.

**Ciljevi rada** su precizno definisani i detaljno predstavljani. Prognostička vrednost ekspresije androgenog receptora ispitana je prvo kroz meta-analizu publikovanih kliničkih studija u kojima je ispitivana prognostička uloga androgenog receptora u odnosu na ishod bolesti kod pacijentkinja sa ranim karcinomom dojke, i drugo kroz meta-analizu genske ekspresije androgenog receptora, odnosno ekspresije *iRNK AR* u dostupnim setovima ekspresije gena u tumorskom tkivu kod pacijentkinja sa ranim karcinomom dojke i kliničkim podacima o ishodu bolesti.

U poglavlju **materijal i metode** detaljno su objašnjena načini pretrage sprovedeni za kliničku i gensku meta-analizu. Klinička meta-analiza sprovedena je pretragom naučnih baza podataka poput *PubMed-Medline*, *Cochrane Review* koristeći ključne reči pretrage "**androgeni receptor**" i "**karcinom dojke**". Detaljno su predstavljani primarni i sekundarni kriterijumi selekcije i uključanja studija u kliničku meta-analizu. Kvalitet svake selektovane, odnosno izdvojene studije, nezavisno je procenjen koristeći REMARK (eng. *Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies*) preporuke za publikovanje, objavljivanje i procenu kvaliteta kliničkih studija koje su ispitivale prognostičku ulogu bioloških markera. Genska meta-analiza sprovedena je na dostupnim podacima genske ekspresije, odnosno mikroarej analize (eng. *microarray*) koji sadrže podatke o ekspresiji informacione *iRNKAR*, kao i podatke o kliničkom ishodu bolesti kod pacijentkinja sa ranim

karcinomom dojke. Za meta-analizu genskih podataka sprovedeno je pretraživanje baza podataka: *PubMed* i *GEO* (eng. *Gene Expression Omnibus*) koristeći ključne reči “karcinom dojke” i “genska ekspresija androgenog receptora”.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati koji prate unapred definisane ciljeve.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 127 reference.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Za kliničku meta-analizu identifikovane su 33 podobne studije. Nakon kvalitativne procene izdvojene su 22 studije sa ukupno 10.004 pacijenata, koje su smatrane podobnim za kliničku meta-analizu. Klinička meta-analiza je pokazala da je androgen receptor pozitivnost, definisana imunohistohemijski, bila udružena sa boljim preživljavanjem bez bolesti, kao i ukupnim preživljavanjem, u univarijantnoj i multivarijantnoj analizi, kod svih pacijentkinja zajedno sa ranim karcinomom dojke. Klinički rezultati su potvrđeni i analizom genske ekspresije koja je obuhvatila 35 setova podataka sa 7.737 pacijenata i ranim karcinomom dojke. Analiza genske ekspresije je pokazala da visoka ekspresija *AR* i *IRNK* dovodi do boljeg preživljavanja, kako u odnosu na preživljavanje bez bolesti, tako i u odnosu na ukupno preživljavanje, ali samo u univarijantnoj analizi.

Klinička meta-analiza podgrupa karcinoma dojke, koje su definisane imunohistohemijski, a na osnovu ekspresije estrogena, progesterona i humanog epidermalnog faktora rasta 2, HER2, pokazala je da pacijentkinje sa ER pozitivnim karcinomom dojke, kao i pacijentkinje sa trostruko negativnim karcinomom dojke, imaju značajno bolje preživljavanje bez bolesti i ukupno preživljavanje kada postoji udružena ekspresija androgenog receptora; suprotno, kod pacijentkinja sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke ekspresija androgenog receptora bila je udružena sa lošijim ukupnim preživljavanjem. Genska meta-analiza ekspresije *IRNK* *AR* kod molekularnih podtipova karcinoma dojke, pokazala je granično bolje preživljavanje bez bolesti i ukupno preživljavanje kod

molekularnog HER2-sličnog podtipa, dok kod drugih molekularnih podtipova nisu nađene značajne povezanosti ekspresije *iRNK AR* sa preživljavanjem.

Pokazana je značajna pozitivna korelacija ekspresije *iRNK AR* sa genskim zapisima udruženim sa tumorskom stromom, kao i korelacija sa bitnim onkogenim signalnim putevima poput *WNT7B*, *ESR1*, *HER3*, *PIK3CA*, *BRCA1* gena; pokazana je negativna korelacija ekspresije *iRNK AR* sa genskim zapisima koji su udruženi sa proliferacijom i imunim odgovorom. Takođe, pokazano je da je ekspresija *iRNK AR* udružena sa manjim procentom patološkog kompletnog odgovora na primenjenu neoadjuvantnu terapiju u sastavu antraciklina, sa ili bez taksana i/ili trastuzumaba, kod svih pacijentkinja zajedno.

### **C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Za razliku od receptora za estrogen i progesteron, ekspresija i uloga androgenog receptora u karcinomu dojke nije tako opsežno proučavana, iako je androgeni receptor visoko zastupljen u karcinomu dojke. Istraživanje androgenog receptora, koje je sprovela dr Božović-Spašojević, ima naučni doprinos prvenstveno u daljem razdvajanju podtipova karcinoma dojke i definisanju novih meta odnosno ciljeva u lečenju karcinoma dojke u uslovima kada su anti-androgeni lekovi klinički dostupni.

Nedavno je publikovana meta-analiza od strane kanadskih autora, koja je takođe, ispitivala ulogu androgenog receptora u ranom karcinomu dojke. Kanadski autori su analizirali 19 kliničkih studija sa 7.693 pacijentkinja sa ranim KD, evaluirajući dva cilja, preživljavanje bez bolesti i ukupno preživljavanje, nakon 3 i 5 godina praćenja, u odnosu na ekspresiju androgenog receptora definisanog imunohistochemijskom analizom. Ova analiza je takođe pokazala visoku zastupljenost androgenog receptora, odnosno da je androgeni receptor eksprimiran u 61% celokupne ispitivane populacije pacijentkinja sa karcinomom dojke, sa višom zastupljenošću androgenog receptor pozitivnih tumora kod ER pozitivnih u odnosu na ER negativne tumore, 75% vs 32%. Kao i meta-analiza dr Božović-Spašojević, i kanadska meta-analiza je pokazala da je ekspresija AR udružena sa boljim ishodom bolesti u ranom KD. Međutim, ova meta-analiza nije ispitivala ulogu *iRNK AR* kao prognostičkog faktora u ranom karcinomu dojke. Poslednjih godina analozi androgena, ali i inhibitori androgena, predmet su intenzivnog ispitivanja, najpre kod trostruko negativnog, ali i kod

ostalnih podtipova karcinoma dojke. Trenutno je u toku više kliničkih studija, koje ispituju ulogu androgena, ili inhibitora androgena, samostalno, ili u kombinaciji sa hormonskom terapijom, anti-HER2 terapijom, ili drugom ciljanom terapijom.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

**Bozovic-Spasojevic I, Zardavas D, Brohée S, Ameye L, Fumagalli D, Ades F, de Azambuja E, Bareche Y, Piccart M, Paesmans M, Sotiriou C.**

[The Prognostic Role of Androgen Receptor in Patients with Early-Stage Breast Cancer: A Meta-analysis of Clinical and Gene Expression Data.](#)

Clin Cancer Res. 2016 Nov 9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0979. [Epub ahead of print]

PMID: 28151718.

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „**Prognostički značaj androgenog receptora u ranom karcinomu dojke: meta-analiza**“ dr Božović-Spasojević Ivane, svojim ciljevima i tezama uklapa se u savremeni trend istraživanja bioloških osnova karcinoma dojke. Činjenici o aktuelnosti teme govore u prilog i dve nedavno objavljene meta-analize o ulozi androgenog receptora u ranom karcinomu dojke. Ne samo kod nas, već i u svetski priznatoj naučnoj literaturi, ovo je prvo i za sada jedino istraživanje koje se bavi sveobuhvatnom kliničkom i genomskom analizom androgenog receptora u ranom karcinomu dojke. Za razliku od dve skorije objavljene meta-analize o ulozi androgenog receptora u ranom karcinomu dojke, istraživanje dr Božović-Spasojević je obuhvatilo i meta-analizu ekspresije informacione RNK androgenog receptora u tumorskom tkivu dojke kod pacijentkinja sa ranim karcinomom dojke kod kojih su dostupne i informacije o kliničkom ishodu bolesti. Prednosti novijih tehnologija su neosporne, sa mogućnošću sekvencioniranja stotine gena u istoj analizi, u relativno kratkom vremenskom periodu i mogućom implikacijom na buduće lečenje pacijenata.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Božović-Spasojević Ivane i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu

28.04.2017.god.

Članovi Komisije:

Prof. dr Radan Džodić

---

Doc dr Marina Nikitović

---

Mentor:

Prof. dr Svetislav Tatić

---

Komentor:

N. Sar. dr Snežana Šušnjar

---

N. Sav. dr Mirjana Branković Magić

---