

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<ol style="list-style-type: none"> Датум и орган који је именовao комисију: Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду, на седници дана: 14.10.2015.год. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен: Проф. др Јасна Трифуновић, ванредни професор (2007) Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, за ужу научну област Интерна медицина (Интернистичка онкологија), Институт за онкологију Војводине. Доц. др Лазар Поповић, доцент (2014) Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, за ужу научну област Онкологија, Институт за онкологију Војводине. Проф. др Бранимир Гудурић, професор емеритус Универзитета у Новом Саду, редовни професор у пензији Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, за ужу научну област Хирургија са анестезиологијом (Онколошка хирургија).
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<ol style="list-style-type: none"> Име, име једног родитеља, презиме: Ивана (Небојша) Коларов Бјелобрк Датум рођења, општина, држава: 09.04.1981. Нови Сад, Југославија Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив: Медицински факултет Нови Сад, студије медицине, доктор медицине (мастер). Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2007. година, Клиничка медицина. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: Медицински факултет, Нови Сад; Мастер рад: „Антиоксидативна и антипролиферативна активност екстраката ртањског чаја”; онкологија; 04.11.2007. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: Мастер рад из области онкологије.
III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Клиничка вредност одређивања присуства тумор инфилтришућих лимфоцита у болесница са карциномом дојке.
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Докторска дисертација је прегледно написана на 154 стране. Садржи све неопходне делове научног рада, уобличене у седам поглавља (увод; циљеви и хипотезе; болеснице, материјали и методе; резултати; дискусија; закључци; литература). Приказано је 11 табела, 14 слика, 24 графикана. У литератури је цитирано 259 библиографских јединица.
V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан и одражава текст и садржај

истраживања.

Увод докторске дисертације је написан јасно, систематизовано и пружа свеобухватан увид у изучавану проблематику докторске дисертације.

Ово поглавље чине пет целина: Епидемиологија карцинома дојке, Фактори ризика за настанак карцинома дојке, Прогностички и предиктивни параметри карцинома дојке, Имунолошки систем и рак и Тумор инфилтришући лимфоцити и карцином дојке.

У одељку Епидемиологија карцинома дојке изнети су подаци о броју оболелих како у свету тако и код нас. Такође, приказана је географска дистрибуција рака дојке, тј. наведене су земље са нижом и вишом инциденцом ове болести.

У одељку Фактори ризика за настанак карцинома дојке побројани су фактори који повећавају ризик за настанак ове болести.

У одељку Прогностички и предиктивни параметри карцинома дојке наведени су фактори који утичу на прогнозу болести и који се користе приликом избора најприкладнијег терапијског приступа у лечењу болесница са карциномом дојке.

У одељку Имунолошки систем и рак описана су три нивоа имунолошког одговора на тумор.

Први је молекуларни ниво на коме се истражују туморски антигени који чине основу и услов за покретање имунолошког система. Затим је приказана имунолошка реакција на тумор. На крају су описани механизми којима тумор избегава имунолошки надзор и шири се.

У одељку Тумор инфилтришући лимфоцити и карцином дојке описана је структура инфилтрата имуних ћелија у тумору дојке. Такође, изнета је проблематика којом се докторска дисертација бави, а то је да упркос постојању имунолошког одговора многи тумори дојке прогресивно расту и шире се, па се поставља питање значаја тумор инфилтришућих лимфоцита. До сада нису установљени дефинитивни закључци у погледу ефикасности Т ћелијског имунитета нити корелација са обимом и типом лимфоцитног инфилтрата и прогресије болести.

Циљеви истраживања су јасно постављени и омогућавају доношење конкретних закључака. **Хипотезе** су прецизно формулисане у односу на постављене циљеве истраживања.

У поглављу **Болеснице, материјали и методе**, јасно су дефинисани укључни критеријуми на основу којих је формиран узорак. Детаљно су описане методе које су кориштене приликом патохистолошке анализе одабраних исечака ткива тумора дојке. За обраду добијених резултата кориштене су стандардне статистичке методе које у потпуности одговарају овој врсти испитивања.

Поглавље **резултати** је подељено у шест потпоглавља. У првом одељку су приказане клиничко патолошке карактеристике карцинома дојке у испитиваној групи са подацима о релапсу болести и преживљавању болесница. У другом одељку приказани су резултати које се односе на присуство и дистрибуцију тумор инфилтришућих лимфоцита у тумору дојке. У трећем и четвртом одељку изнесени су резултати о повезаности тумор инфилтришућих лимфоцита са стандардним прогностичким показатељима. У четвртом поглављу приказане су Каплан-Мајерове анализе којима је испитан утицај тумор инфилтришућих лимфоцита на преживљавање без знакова болести и укупно преживљавање болесница. У петом поглављу изнесени су резултати Коксове регресионе анализе којом је испитан утицај различитих прогностичких показатеља, као и тумор инфилтришућих лимфоцита на поновну појаву болести (релапс) и на смртни исход болести.

Резултати одговарају постављеним циљевима и приказани су јасно, недвосмислено, без сувишних коментара и понављања. Табеле и графикони су прегледно представљени и прате текст.

Добијени резултати из ове докторске дисертације дају јединствен, нов и детаљан приказ присуства и дистрибуције ЦД4+, ЦД8+ и укупних лимфоцита у дукталном карциному дојке. Такође, утврђена је повезаност тумор инфилтришућих лимфоцита са бројним стандардним прогностичким факторима као и њихов утицај на преживљавање без знакова болести.

Дискусија прати увод, циљеве, материјал и методе, као и резултате дисертације. У дискусији су протумачени добијени резултати и упоређени са резултатима других истраживача на основу обимне прегледане литературе. Такође, описана је нова имунотерапијска стратегија у лечењу рака дојке за чији развој је кључно разумевање улоге тумор инфилтришућих лимфоцита, а посебно Т ћелија у имунолошком одговору код карцинома дојке.

У поглављу **Закључци**, на основу добијених резултата, закључци су јасно и концизно изведени, те се могу сматрати поузданим, научно заснованим и одговарају постављеном циљу дисертације.

Поглавље **Литература**, садржи списак од 259 референци цитираних на уобичајен и правилан начин.

Избор референци је актуелан и примерен тематици која је предмет ове дисертације.

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Popovic L, Trifunovic J, Pesic J, Matovina-Brko G, Kolarov-Bjelobrk I, Memisevic N, Jovanovic D. Male breast cancer in the era of modern therapies: Serbian single centre experience report. Breast J.2014; 20(3):329-30. M23

Matovina-Brko G, Ruzic M, Fabri M, Popovic L, Kolarov-Bjelobrk I, Trifunovic J, Petkovic D. Treatment of acute hepatitis C in breast cancer patient: a case report. J Chemother.2014;26(3):180-3. M23

Popovic L, Jovanovic D, Petrovic D, Nikin Z, Matovina-Brko G, Trifunovic J, Kolarov-Bjelobrk I. Concurrent chronic lymphocytic leukemia and merkel cell carcinoma in primary skin tumor and metastatic lymph node. Indian J Hematol Blood Transfus.2014;30:422-4. M23

Cvetanovic A, Popovic L, Filipovic S, Trifunovic J, Zivkovic N, Matovina Brko G, Kostic M, Vicko F, Kocic B, Kolarov Bjelobrk I. Young age and pathological features predict breast cancer outcome-Report from a dual institution experience in Serbia.J BUON.2016;21(1)-ahead of print. M23

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу овог истраживања и добијених резултата може се закључити следеће:

1. Густ лимфоцитни инфилтрат постоји у 14% тумора дојке хистолошког типа инвазивног дукталног карцинома, умерен лимфоцитни инфилтрат у 38%, а оскудан у 43%, док лимфоцитни инфилтрат није присутан у 5% тумора.
2. У највећем броју тумора са лимфоцитним инфилтратом, инфилтрат је присутан на туморским маргинама (у 96% тумора), а у 37% тумора уочен је и инфилтрат локализован централно.
3. У већини тумора тип лимфоцитног инфилтрата је дифузан (у 72%), а у 28% тумора је мешовит (дифузан и нодуларан).
4. Густ инфилтрат ЦД4+ лимфоцита постоји у 8% тумора дојке хистолошког типа инвазивног дукталног карцинома, умерен у 44%, а оскудан у 43%. ЦД4+ лимфоцити нису уочени у 5% тумора.
5. Густ инфилтрат ЦД8+ лимфоцита постоји у 1% тумора дојке, умерен у 23%, а оскудан у 66% тумора дојке. ЦД8+ лимфоцити нису уочени у 10% тумора.
6. Установљена је висока позитивна повезаност између експресије ЦД4+ лимфоцита у тумору и укупног лимфоцитног инфилтрата, док је између експресије ЦД8+ лимфоцита и укупног инфилтрата, као и између ЦД4+ и ЦД8+ добијена умерена позитивна корелација.
7. Постоји позитивна повезаност између нивоа инфилтрације лимфоцита у тумору и његове величине, хистолошког градуса, присуства метастаза у лимфним чворовима пазушне јаме и стадијума болести.
8. Код троструко негативних и ХЕР-2 позитивних тумора постоји виши ниво лимфоцитне инфилтрације.
9. Постоји негативна повезаност између нивоа инфилтрације лимфоцита у тумору и хормонских рецептора (естроген и прогестерон).
10. Између нивоа инфилтрације лимфоцита у тумору и старости болесница постоји негативна повезаност.
11. Установљена је позитивна повезаност између нивоа инфилтрације лимфоцита у тумору и релапса болести.
12. Постоји позитивна повезаност између нивоа инфилтрације ЦД4+ лимфоцита у тумору и његове величине, хистолошког градуса, присуства метастаза у лимфним чворовима пазушне јаме и стадијума болести.
13. Код троструко негативних и ХЕР-2 позитивних тумора постоји виши ниво инфилтрације ЦД4+ лимфоцита.
14. Између нивоа инфилтрације ЦД4+ лимфоцита у тумору и хормонских рецептора (естроген и прогестерон) постоји негативна повезаност.
15. Постоји негативна повезаност између нивоа инфилтрације ЦД4+ лимфоцита у тумору и старости болесница.

16. Постоји позитивна повезаност између нивоа инфилтрације ЦД4+ лимфоцита у тумору и релапса болести.
17. Између нивоа инфилтрације ЦД8+ лимфоцита у тумору и хистолошког градуса тумора и ХЕР-2 статуса постоји позитивна повезаност.
18. Постоји негативна повезаност између нивоа инфилтрације ЦД8+ лимфоцита у тумору и хормонских рецептора (естроген и прогестерон).
19. Постоји негативна повезаност између нивоа инфилтрације ЦД8+ лимфоцита у тумору и старости болесница.
20. Овим истраживањем није потврђена хипотеза о повезаности ЦД8+ лимфоцита у тумору и његове величине, релапса болести, као ни повезаност са лимфонодусним статусом аксиле. Такође, није потврђена хипотеза да болеснице са карциномом дојке код којих се детектује виши ниво тумор инфилтришућих лимфоцита (као и ЦД4+ и ЦД8+ лимфоцита) имају краће укупно преживљавање.
21. Закључно, може се утврдити да резултати овог истраживања показују повезаност тумор инфилтришућих лимфоцита и ЦД4+ лимфоцита са бројним негативним прогностичким факторима, те краћим временом слободног интервала без болести, што све указује на то да су тумор инфилтришући лимфоцити као и ЦД4+ лимфоцити лош прогностички фактор код болесница са раком дојке. Патохистолошка евалуација тумор инфилтришућих лимфоцита се код карцинома дојке рутински још увек не ради, јер је потребно проценити клинички значај. Ово истраживање може допринети развоју „имунолошког градуса” карцинома дојке који би одражавао интензитет имунолошког одговора сваког појединачног пацијента и имао утицаја на прогнозу болести заједно са осталим стандардним прогностичким параметрима. Такође, разумевање улоге тумор инфилтришућих лимфоцита, а посебно Т ћелија у имунолошком одговору код тумора је од суштинског значаја за развој нове имунотерапијске стратегије у лечењу рака дојке.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Кандидаткиња Ивана Коларов Бјелобрк је у потпуности обавила истраживања која су била предвиђена планом у пријави ове дисертације. Добијени резултати су проистекли из оригинално постављених циљева истраживања усмерених ка проналажењу нових показатеља на основу којих би се идентификовали агресивнији типови тумора дојке. То би имало утицаја на креирање оптималног индивидуалног постоперативног терапијског приступа код оболелих од рака дојке. Резултати истраживања су систематично и прегледно приказани, а дискусија заснована на најновијим научним сазнањима, те се начин приказа и тумачења резултата истраживања оцењују позитивно.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме

Дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Дисертација садржи све битне елементе. Кандидаткиња је при изради дисертације показала висок степен познавања проблематике, урадила је обимни преглед литературе, добро је поставила хипотезе и циљеве рада, применила је адекватне и савремене методе истраживања и обраде резултата, које је јасно приказала и на основу чега је донела значајне закључке.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Главни проблем у лечењу карцинома дојке је како на основу клиничке класификације и морфолошких особина тумора предвидети његово даље понашање. Врло често ни комбинација

стандардних прогностичких фактора не даје одговор о потреби давања адјувантне хемиотерапије.

У циљу спровођења адекватне даље терапије карцинома дојке и откривања агресивних типова тумора, а након хируршког лечења, постоји стална потреба за проналажењем нових показатеља помоћу којих би се идентификовале болеснице које имају повећан ризик од развоја релапса болести. Такође, куративна ограничења тренутних хемиотерапијских протокола као и њихово штетно дејство на околно ткиво довело је до потребе за проналажењем нових имуно-биолошких прогностичких маркера и развоја циљане терапије.

Дисертација представља оригиналан допринос науци, јер је први пут у научној литератури приказан клинички значај укупних тумор инфилтришућих лимфоцита, као и ЦД4+ и ЦД8+ лимфоцита код болесница са раним дукталним карциномом дојке. Ово истраживање може допринети развоју имунолошког градуса карцинома дојке који би одражавао интензитет имунолошког одговора сваког појединачног пацијента и имао утицаја на прогнозу болести, заједно са осталим стандардним прогностичким параметрима. Такође, разумевање улоге тумор инфилтришућих лимфоцита, а посебно Т ћелија у имунолошком одговору код тумора је од суштинског значаја за развој нове имунотерапијске стратегије у лечењу рака дојке.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања

Недостаци дисертације нису уочени.

X ПРЕДЛОГ:

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:

Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију Иване Коларов Бјелобрк, под називом: Клиничка вредност одређивања присуства тумор инфилтришућих лимфоцита у болесница са карциномом дојке и предлаже да се прихвати Извештај о оцени докторске дисертације, а кандидату одобри одбрана рада.

датум: 28.10.2015.год.

Проф. др Јасна Трифуновић

Доц. др Лазар Поповић

Проф. др Бранимир Гудурић

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.