

Оцену готове докторске тезе,

доставља –

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА ВМА
УНИВЕРЗИТЕТА ОДБРАНЕ**

На 40. седници Наставно-научног већа Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду одржаној 10.V 2016. године одлуком бр. 26/40 одређена је комисија за оцену готове докторске тезе асист. мр сц. Гордане Цветковић, са Катедре за интерну медицину Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду под насловом:

„ЕКСПРЕСИЈА П-ГЛИКОПРОТЕИНА, ТИРОИДНОГ ТРАНСКРИПЦИОНОГ ФАКТОРА-1 И П63 КАО ПРЕДИКТИВНИХ ФАКТОРА ОДГОВОРА НА ПОЛИХЕМИОТЕРАПИЈУ КОД БОЛЕСНИКА СА НЕСТИНОЋЕЛИЈСКИМ КАРЦИНОМОМ ПЛУЋА“

Комисија у саставу: ВС проф. др Жељка Татомировић (Медицински факултет ВМА УО) – председник комисије; проф др Владимир Јуришић (Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу) и проф. др Горан Плавец (Медицински факултет ВМА УО)-ментор; детаљно је проучила готову докторску тезу и увидом у научни и стручни рад докторанта подноси Наставно-научном већу МФ ВМА УО следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСKE ТЕЗЕ

Докторска теза асист. мр сц. мед Гордане Ж. Цветковић написана је на 115 страна текста, а подељена је на следећа поглавља: УВОД (31 страна), ХИПОТЕЗА И

ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА (1 страна), МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ (4 стране), РЕЗУЛТАТИ (33 стране), ДИСКУСИЈА (12 страна), ЗАКЉУЧЦИ (3 стране) и ЛИТЕРАТУРА (15 страна) и садржи прилог (3 стране) и додатак (листу скраћеница, 3 стране). Резултати су илустровани са укупно 47 табела, 18 графика и 14 слика. У раду је цитирано 117 литературних података. Рад по својој структури има све елементе докторског рада.

Истраживање у докторском раду припада области медицинске онкологије и односи се на испитивање значаја експресије П-гликопротеина, Тироидног транскрипционог фактора-1 и п63 као предиктивних фактора одговора на стандардне полихемотерапијске протоколе базиране на дериватима платине код болесника са неситноћелијским карциномом плућа (НСћКП).

2. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

У уводу је дат преглед о историјату, најновијим епидемиолошким подацима о карциному плућа у свету и код нас. Истакнуто је да карциноми плућа, због своје учесталости и чињенице да се убрајају у најсмртоносније облике карцинома, представљају један од највећих проблема онкологије 21.-ог века. Увод садржи актуелна сазнања о етиологији и превенцији карцинома плућа. Истакнуте су најбитније чињенице о генетским основама карцинома плућа, клиничкој слици, као и о дијагностичким поступцима. Посебан простор посвећен је најновијој патохистолошкој класификацији неситноћелијских карцинома плућа у светлу дијагностике која се базира на малим ткивним узорцима. Такође је истакнута разноврсности ћелија карцинома плућа, као и значај имунохистохемијске анализе у дијагностици НСћКП . У уводу су истакнути основни савремени принципи лечења НСћКП, као и проблем резистенције на цитостатску терапију .

Кандидаткиња је уочила да се висок проценат карцинома плућа открива у узнапредовалој фази, као и да упркос значајном напретку у дијагностици и терапији код болесника са узнапредовалим НСћКП постоји веома неповољан ток болести, тј изразито висока стопа смртности, те да одатле проистиче потреба за истраживањем прогностичких и предиктивних фактора који би омогућили ефикаснији одабир терапије. Вођена уоченим проблемима, а на основу расположивих литературних података,

кандидаткиња је формулисала следећу радну хипотезу: Код болесника са неситноћелијским карциномом плућа утврђивање експресије П-гп, ТТФ1 и п63 има предиктивни значај за одговор на полихемиотерапију.

У циљу провере ове радне хипотезе, одређени су следећи циљеви истраживања:

1. Имунохистохемијска детекција експресије и одређивање учесталости експресије П-гп, ТТФ1 и п63 код болесника са НСЋКП у III и IV стадијуму болести (према међународној ТНМ класификацији);
2. Анализа експресије П-гп, ТТФ1 и п63 у различитим хистолошким типовима НСЋКП-а;
3. Испитивање и утврђивање терапијског одговора након примене два циклуса хемиотерапије према стандардним протоколима за НСЋКП-а;
4. Испитивање и утврђивање корелације експресије П-гп, ТТФ1 и п63 са преживљавањем без прогресије болести и укупним преживљавањем.

У поглављу материјал и методе јасно и детаљно су представљени дизајн и методологија истраживања. Студија је одобрена од стране Етичког одбора ВМА. Испитивање је обављено у ВМА у Клиници за пулмологију. Имунохистохемијска дијагностика за п63 и ТТФ-1 рађена је у Институту за патологију ВМА. Имунохистохемијска дијагностика П-гп рађена је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу у Лабораторији за патологију. Болесници који су укључени у студију испуњавали су услове у складу са клиничким студијама које се баве проценом ефеката хемиотерапије. Имунохистохемијска анализа експресије наведених маркера рађена је из дијагностичких патохистолошких узорака туморског ткива добијених биопсијом приликом бронхоскопије или транскутаном игленом биопсијом тумора плућа. Сви испитаници су после одлуке Конзилијума за малигне болести плућа и плеуре ВМА лечени хемиотерапијом по протоколу гемцитабин/платина или паклитаксел/платина, а после два циклуса терапије извршена је процена одговора на терапију на основу РЕЦИСТ критеријума (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

Прикупљени подаци обрађени су помоћу комерцијалног статистичког софтвера *SPSS Statistics 18*. Од параметара дескриптивне статистике коришћени су средња вредност \pm стандардна девијација (SD), 95%-не границе поверења и медијана. Провера нормалности дистрибуције података извршена је применом Колмогоров-Смирнов

теста. У зависности од резултата овог теста статистичка значајност између група проверавана је применом *Studentovog t*-теста (алтернативно *Mann-Whitney* тест) или анализом варијансе у једном правцу (алтернативно *Kruskal-Wallis* тест) уз накнадна *post hoc* парна поређења. Поједине варијабле су представљене у виду фреквенција поједних обележја (категорија), а статистичка значајност разлика утврђена је применом Хи-квадрат теста. Дужина преживљавања (eng. *Overall Survival-OS*) и преживљавање без прогресије болести (eng. *Progression Free Survival-PFS*) израчунавана су применом *Kaplan-Meierove* анализе (накнадна парна поређења путем *Log rang* теста). Статистички значајна разлика процењивана је на минималном нивоу $p < 0,05$.

Резултати су илустровани табелама, графиконима и сликама. Резултати показују да се експресија п-б3 значајно чешће јавља код сквамoцелуларног у односу на аденокарцином и неклассификовани НСЋКП. Експресија ТТФ-1 је значајно чешћа код аденокарцинома, а у овој студији није нађена код сквамoцелуларног карцинома. Експресија П-гп је статистички значајно чешћа код аденокарцинома у односу на сквамoцелуларни хистолошки тип карцинома. ECOG PS 2, као и нодални статус 2 имају негативан предиктивни значај за одговор на хемиотерапију по протоколу гемцитабин/платина или паклитаксел/платина код болесника са узнаредовалим НСЋКП. Нема значајне разлике у иницијалном одговору на хемиотерапију између ова два терапијска режима. ECOG PS 2 има негативан прогностички значај код болесника у III и IV стадијуму болести иницијално лечених хемиотерапјом по наведеним протоколима. Пацијенти са неклассификованим НСЋКП имају лошију прогнозу у односу на пацијенте са сквамoцелуларним и тенденцију лошије прогнозе у односу на пацијенте са аденокарциномом. Женски пол има боље резултате укупног преживљавања. П-гп, ТТФ-1 и пб3 немају значај предиктивних фактора за иницијални одговор на хемиотерапију по протоколу гемцитабин/платина или паклитаксел/платина код болесника са узнаредовалим НСЋКП. Експресија пб3 и ТТФ-1 има улогу прогностичког фактора код болесника у III и IV стадијуму болести иницијално лечених хемиотерапјом по протоколу гемцитабин/платина или паклитаксел/ платина, за разлику од експресије П-гп.

3. ОЦЕНА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

У поглављу дискусија истакнута је комплексност карцинома плућа како у молекуларном и хистолошком, тако и у клиничком смислу. Критички су сагледани добијени резултати са методолошког аспекта, као и у светлу постојећих сазнања добијених прегледом литературе која се бави проблематиком предиктивних и прогностичких фактора код НСЋКП, уз посебан осврт на контроверзност досадашњих резултата, као и на значај и разлике истраживања *in vitro* и *in vivo*. Начин на који је дискусија написана указује на то да кандидаткиња у потпуности влада материјом из области којој припада тема докторског рада. Докторанд износи позитивне аспекте дизајна студије, уз критички осврт на могуће недостатке, те указује на значај досадашњих истраживања, као и на потребу даљих истраживања молекуларног профила тумора, који би омогућио индивидуализацију терапије. Такође наглашава значај и неопходност мултидисциплинарног приступа у дијагностици и лечењу карцинома плућа.

4. ОБЈАВЉЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Из оквира докторског рада проистекла су два рада објављена у часописима Војносанитетски преглед (М 23) и Генетика (М 51).

5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

Кандидат асист. мр сц. Гордана Цветковић испуњава све услове дефинисане одлуком Наставно-научног већа бр. 26/40 од 10.V 2016. године. Докторска теза под насловом: „Експресија П-гликопротеина, тироидног транскрипционог фактора-1 и п63 као предиктивних фактора одговора на полихемиотерапију код болесника са неситноћелијским карциномом плућа“ представља оригинални научни рад из области медицинске онкологије. Истраживање је спроведено по свим начелима научно-истраживачког рада. Теза је написана јасно, систематично, студиозно и целовито. Први пут је у једној клиничкој студији рађена истовремена анализа П-гликопротеина, ТТФ-1 и п63 код болесника са НСЋКП при чему је сагладана и предиктивна и

прогностичка улога ова три маркера. На основу изнетог, чланови Комисије једногласно закључују да докторска теза асист. мр сц. Гордане Цветковић испуњава све предвиђене критеријуме које академска пракса захтева, и као таква представља значајан допринос проучавању дате проблематике. С обзиром да кандидат испуњава све законом предвиђене услове за одбрану тезе, Комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду да овај рад прихвати као завршену докторску тезу и омогући њену јавну одбрану.

У Београду

18.V 2016. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. Проф. др Жељка Татомировић

2. Проф др Горан Плавец

3. Проф. др Владимир Јуришић
