

## **NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Izveštaj o ispunjenosti uslova i ocena opravdanosti predloga teme za izradu doktorske disertacije

**KORELACIJA BIOLOŠKIH MARKERA SA ODGOVOROM NA PREOPERATIVNU RADIOTERAPIJU LOKALNO ODMAKLOG NEINFLAMATORNOG KARCINOMA DOJKE**

**Kandidat: Dr. Jasmina Mladenović mr sci med**

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu od 17.11. 2011. godine imenovana je Komisija za ocenu podobnosti prijavljene doktorske disertacije " KORELACIJA BIOLOŠKIH MARKERA SA ODGOVOROM NA PREOPERATIVNU RADIOTERAPIJU LOKALNO ODMAKLOG NEINFLAMATORNOG KARCINOMA DOJKE" kandidata dr. Jasmine Mladenović, u sastavu:

1. Prof. dr Ivana Golubičić
2. Prof. dr Radan Džodić
3. N. Sav. dr sci. med. Zora Nešković-Konstantinović

**Mentor:** Doc. Dr Vesna Plešinac

**Komentor:** N. Sar. Dr Snežana Šušnjar

Na osnovu analize priložene dokumentacije u vezi sa temom predložene doktorske disertacije, nakon razgovora sa kandidatom, a prema kriterijumima za procenu podobnosti teme, članovi Komisije podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

### **IZVEŠTAJ**

#### **A. Podaci o kandidatu:**

Kandidat Dr Jasmina Mladenović rođena je 1964. godine u Beogradu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 1983. godine, a diplomirala je 1989. godine sa prosečnom ocenom 8,07.

Od 1992. godine zaposlena je u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu.

Specijalizaciju iz radiologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je 1994. godine a specijalistički ispit je položila 1998. godine sa ocenom 5.

Postdiplomske studije iz radiologije završila je 1996. godine. Teza: „Radioterapija karcinoma dojke kod žena starijeg životnog doba“.

U toku radnog staža pohađala je više ESTRO i ESO kurseva, a takođe je provela mesec dana na stručnom usavršavanju u radioterapijskom centru Paul Strausse u Strazburu – Francuska.

## **B. Spisak publikovanih radova kandidata objavljenih u celini**

1. Mladenovic J, Borojevic N, Cikaric S, Radosevic-Jelic Lj. Radiotherapy of locally advanced breast cancer in elderly patients. *Serbian Archives of Medicine*, 128; No 9-10, 322-327, 2000.
2. Mladenovic J, Sasic J, Dozic M, Lukac B, Borojevic N. The role of radiotherapy in postoperative treatment of early breast cancer. *Archive of Oncology*, 8(Suppl. 1), 13-14, 2000.
3. Mladenovic J, Borojevic N, Cikaric S, Radosevic-Jelic Lj. Hypofractionated radiotherapy in elderly women with breast cancer. *Journal of BUON*, 6: 49-54, 2001.
4. Mladenovic J, Borojevic N. The role of postoperative radiotherapy after radical mastectomy in treatment of early breast cancer. *Archive of Oncology*, 10 (1):7-12, 2002.
5. Mladenovic J, Sasic J, Borojevic N. The role of postoperative radiotherapy in treatment of early breast cancer. *Serbian Archives of Medicine*, 130;N09-10,345-50, 2002.
6. Mladenovic J, Dozic M, Borojevic N. Postoperative radiotherapy after conservative surgery of early breast cancer: 5-year results. *Archive of Oncology*, 12(1):29-33, 2004.
7. Mladenovic J, Borojevic N. Postoperative radiotherapy in early breast cancer. *Archive of Oncology* 13(1):20-21, 2005.
8. Mladenovic J, Susnjar S, Gavrilovic D, Borojevic N. Postmastectomy radiotherapy in intermediate risk stage I-II breast cancer patients. *Journal of BUON* 12(2):215-220;2007.
9. Radosavljevic D, Mladenovic J. Lečenje bola usled koštanih metastaza, Farmakoterapija kancerskog bola. U:Bošnjak S, Beleslin D, Vuckovic-Dekic Lj, ured. Farmakoterapija kancerskog bola. Beograd, Akademija Medicinskih nauka SLD, str. 175-189; 2007.
10. Mladenovic J, Borojevic N. Novine u radioterapiji. U: Šobić V, Neskovic-Konstantinovic Z, Vuckovic-Dekic Lj, ured. Novine u dijagnostici i terapiji karcinoma dojke. Beograd: Akademija Medicinskih nauka SLD, 2005, str. 113-134.
11. Mladenovic J, Borojevic N. Postoperativna radioterapija duktalnog karcinoma *in situ*. U: Neskovic-Konstantinovic Z, Borojevic N, Vuckovic-Dekic Lj, ured. Novine u dijagnostici i terapiji karcinoma dojke. Beograd: Akademija Medicinskih nauka SLD, 2008, str. 119-133.

## **C. OBRAZLOŽENJE TEME:**

### **1. NAUČNA OBLAST:**

MEDICINA (uža naučna oblast: Radioterapija)

### **2. PREDMET RADA:**

U ovom istraživanju ispitivala bi se povezanost bioloških markera (ER, PR, HER2, Ki67, IGF-1R, Bcl2 i P53) sa odgovorom na preoperativnu zračnu terapiju lokalno odmaklog karcinoma dojke. U okviru studije analiziraće se vrednosti bioloških markera potencijalne radiorezistencije pre i posle sprovođenja radioterapije, odnosno eventualni uticaj same RT na promenu vrednosti markera. Takodje će se na kraju analizirati i ukupno preživljavanje (OS) pacijenata, kao i preživljavanje bez znakova bolesti (DFS) i njihova moguća povezanost sa odgovorom na preoperativnu RT. Kriterijumi za evaluaciju odgovora tumora na preoperativnu RT odredjivaće se na osnovu patohistološke procene na dobijenom materijalu nakon mastektomije.

### **3. CILJ ISTRAŽIVANJA:**

1. Ispitivanje povezanosti bioloških markera ER, PR, IGF-1R, HER2, p53, Bcl2, Ki-67 u odnosu na:
  - a) inicijalne karakteristike pacijenata i tumora (starost, menopauzalni status, TNM klasifikaciju, patohistološki tip tumora, gradus tumora, zahvaćenost limfnih čvorova)
  - b) odgovor na preoperativnu RT (kompletna regresija CR, parcijalna regresija PR i stabilizacija bolesti SD)
2. Ispitivanje povezanosti promene ekspresije bioloških markera (ER, PR, IGF-1R, HER2, p53, Bcl2, Ki-67) tokom preoperativne RT sa odgovorom na RT
3. Ispitivanje povezanosti odgovora na preoperativnu RT sa ukupnim preživljavanjem (OS) i preživljavanjem bez znakova bolesti (DFS)

### **4. METODE ISTRAŽIVANJA:**

Istraživanje bi u okviru kohortne opservacione studije, obuhvatilo 134 pacijenata sa lokalno odmaklim karcinomom dojke (IIIA i IIIB stadijum) kod kojih je u periodu od 1997 – 2000 godine u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije sprovedena preoperativna RT (TD 45 Gy u 15 frakcija na predeo dojke i regionalnih limfatika), a nakon prethodno učinjene biopsije tumora dojke. Kod svih pacijenata je 6 nedelja po završenoj RT učinjena radikalna mastektomija. Analiza bioloških markera vršila bi se na materijalu biopsiranog tumora pre sprovođenja RT i na materijalu tumora nakon sprovedene RT dobijenog posle mastektomije (osim za one tumore kod kojih je preoperativna RT dovela do kompletne regresije). Materijal na kome bi se odredjivali biomarkeri: parafinski kalupi od biopsije tumora pre radioterapije i uzoraka tumora posle radioterapije i mastektomije. Odredjivanje ER, PR, HER2 statusa i Ki67 radiće se imunohistohemijskom (IHH) metodom iz parafinskih kalupa. Potencijalni markeri rezistencije na radioterapiju koji će se odredjivati na genskom nivou su: IGF-1R ekspresija, Bcl-2 ekspresija, P53 ekspresija i P53 mutacije. Ekspresije IGF-1R, Bcl-2 i p53 biće kvantifikovane Real-Time PCR-om. Mutacije u p53 genu odredjivaće se u uzorcima DNK izolovane iz parafinskih kalupa, PCR-om i direktnim sekvenciranjem.

### **5. AKTUELNOST PROBLEMATIKE U SVETU:**

Biološki markeri potencijalne radiorezistencije karcinoma dojke do sada su uglavnom ispitivani kod ranog karcinoma i pacijenata koji su primali adjuvantnu hemioterapiju i postoperativnu zračnu terapiju nakon poštredne operacije ili mastektomije. Vrlo je malo podataka o ispitivanju bioloških markera kod lokalno odmakle bolesti gde je lečenje bilo takodje kombinovano, sa inicijalnom hemioterapijom a potom radioterapijom. Pored toga, do sada je uglavnom ispitivana veza bioloških markera i odgovora na primenjenu hemioterapiju. Preoperativna RT kao jedini vid preoperativnog lečenja lokalno uznapredovalog karcinoma dojke, kod nas se rutinski primenjivala u ranijem periodu. Ova metoda lečenja nije bila široko rasprostranjena u svetu, tako da praktično ne postoje grupe pacijenata u okviru kojih bi se moglo ispitivati uticaj markera na RT bez upliva drugih terapijskih modaliteta.

## 6. OČEKIVANI REZULTATI:

Očekuje se da će se pokazati da ispitivani biološki markeri (ER, PR, HER2, IGF-1R, p53, Bcl2, KI-67) imaju uticaj na odgovor na primenjenu preoperativnu RT lokalno odmaklog karcinoma dojke, odnosno da povećana ekspresija ovih markera dovodi do radiorezistencije. Time bi rezultati ovog istraživanja mogli da doprinesu boljoj selekciji pacijenata prilikom odlučivanja o sprovođenju RT, kako kod lokalno odmakle bolesti, tako i prilikom odluke o sprovođenju postoperativne RT ranog i operabilnog karcinoma dojke.

## D. ZAKLJUČAK (obrazloženje opravdanosti teme)

Na osnovu analize priložene dokumentacije, članovi komisije smatraju da je predložena tema doktorske disertacije "KORELACIJA BIOLOŠKIH MARKERA SA ODGOVOROM NA PREOPERATIVNU RADIOTERAPIJU LOKALNO ODMAKLOG NEINFLAMATORNOG KARCINOMA DOJKE" kandidata Dr Jasmine Mladenović značajna i aktuelna i da u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na biološke markere koji bi mogli biti povezani sa radiorezistencijom karcinoma dojke. Biološki markeri koji utiču na odgovor na RT u lečenju karcinoma dojke do sada nisu mnogo ispitivani, zato što se RT često primenjuje u kombinaciji sa sistemskom terapijom. Preoperativna RT kao jedini vid preoperativnog lečenja lokalno uznapređovalog karcinoma dojke daje mogućnost da se ispita korelacija biomarkera sa odgovorom na RT bez uticaja drugih terapijskih modaliteta i time bi rezultati ovog istraživanja mogli da doprinesu boljoj selekciji pacijenata prilikom odlučivanja o sprovođenju RT u lečenju karcinoma dojke.

Dosadašnji stručni i naučni rad kandidata dr Jasmine Mladenović, ali i mentora, Doc. dr Vesne Plešinac i komentora N. Sar. Dr Snežane Šušnjar, kao i aktuelnost predložene teme, predstavljaju realnu osnovu da će istraživanje biti izvršeno kompetentno i na savremen način.

Stoga, na osnovu celokupne analize priloženog materijala, Komisija jednoglasno zaključuje da su, pored zakonskih, ispunjeni i svi ostali formalni uslovi i na osnovu toga predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta da kandidatu dr Jasmini Mladenović odobri izradu doktorske disertacije sa predloženom temom.

Komisija:

Beograd, 09. 12. 2011. godine

---

1. Prof. dr Ivana Golubičić

---

2. Prof. dr Radan Džodić

---

3. N. Sav. dr Zora Nešković-Konstantinović