

**UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET:****IZVJEŠTAJ***o ocjeni podobnosti teme i kandidata za izradu doktorske teze***PODACI O KOMISIJI**

Na osnovu člana 149. Zakona o visokom obrazovanju ("Službeni Glasnik Republike Srpske", br 73/10, 104/11, 84/12 i 108/13), člana 54. Statuta Univerziteta u Banjoj Luci i člana 18. Statuta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, Nastavno-naučno vijeće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, na V redovnoj sjednici održanoj dana 12.05.2015. godine, donijelo je Odluku broj: 18/3-367/2015 o imenovanju Komisije za ocjenu podobnosti teme i kandidata mr sc. med. Edine Balta za izradu doktorske teze pod naslovom:

**"Značaj neoadjuvantne terapije antraciklinima i taksanima u regresiji
uznapredovalog karcinoma dojke"** u sastavu:

1. Dr Slavko Grbić, vanredni profesor, uža naučna oblast Hirurgija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, predsjednik;
2. Dr Safet Guska, redovni profesor, uža naučna oblast Hirurgija, Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu, član;
3. Dr Radoslav Gajanin, vanredni profesor, uža naučna oblast Patologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član.

1. BIOGRAFSKI PODACI, NAUČNA I STRUČNA DJELATNOST KANDIDATA**Osnovni podaci****Kandidat: Prim. mr sc. med. dr Edina Balta**

Specijalista opšte hirurgije

Rođena 14.09.1966.

Mjesto rođenja: Bosanska gradiška, RBiH

Adresa: Zagrebačka 31D, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Klinika za onkološku i glandularnu hirurgiju, KCUS, Bolnička 25, Sarajevo

Telefon: +387 61 218 006

E-mail: dredinab@gmail.com

Biografija

Obrazovanje

1981 - 1985 - Srednja medicinska škola Sarajevo,
smjer Medicinska sestra – tehničar

1985 - 1991 - Medicinski fakultet Sarajevo
doktor medicine

1995 - 1999 - Klinički centar univerziteta Sarajevo
specijalizacija iz opšte hirurgije

2003 - 2006 - Medicinski fakultet Sarajevo
postdiplomski studij, smijer klinički

2003 - Evropska Onkološka Škola (ESO). Milano. Italija
Fondatione Salvatore Maugeri, Pavia
edukacija SLN operativne tehnike

2005 - Evropska Onkološka Škola (ESO). Milano. Italija
Fondatione Salvatore Maugeri, Pavia
edukacija operativne tehnike implantata dojke kod Ca

2008 - Medicinski fakultet Sarajevo
odbrana Magistarske disertacije sa temom:
Korelacija metastaza limfonoda aksile dukalnog karcinoma dojke sa procjenom
faze bolesti i terapijskom šemom.

Strani jezik: Engleski

Rad sa računarom: napredni nivo znanja za rad na personalnom računaru

Profesionalno iskustvo

Klinički centar univerziteta Sarajevo

1991 - stažista volonter

1992 - položen državni ispit

1992-1995 - doktor opšte medicine i asistent hirurških timova
1995 - specijalizacija Opšte hirurgije na Klinici za onkološku i glandularnu hirurgiju
1999 - položen specijalistički ispit iz opšte hirurgije
1999 - 2014 - hirurg, na Klinici za onkološku i glandularnu hirurgiju
2008 - odbrana magistarske disertacije, stekla zvanje magistra medicinskih znanosti
2012 - Počasna titula primarijus

Stručna usavršavanja

- Učestvovanje u radu 1 st Interconference Breast Cancer Meeting IBCM koji je održan u aprilu 2007 sa poster prezentacijom na temu SLN operativne tehnike kao i sa aktivnim učešćem u operaciji plasiranja ekspander proteze nakon mastektomije zbog karcinoma dojke koja je prenošena linkom.
- Učestvovanje u radu 3 rd Sarajevo Breast Cancer Conference koji je održan u aprilu 2005 sa aktivnim učešćem u demonstraciji SLN operativne tehnike kod karcinoma dojke koji su otkriveni u ranim fazama i malih dimenzija, a koja je prezentirana link vezom.
- Učestvovanje u radu 1.Kongresa hirurga Federacije održanom 2006 u Sarajevu sa izlaganjem rada na temu primjene SLN operativne tehnike na Onkološkoj hirurgiji u Sarajevu.
- Aktivno učestvovanje u radu hirurških timova u Fondazione Salvatore Maugeri u Italiji (Pavia) kao i Evropskom Onkološkom Centru (Milano) za vrijeme usavršavanja operativnih tehnika SLN u trajanju od mjesec dana tokom 2003 kao i tehnika implantacije ekspander i silikonskih proteza za dojke poslije mastektomije u trajanju od 3 mjeseca 2005 na istim Klinikama. Oba usavršavanja su omogućile stipendije ESO.

Bibliografija:

Magistarska teza

Korelacija metastaza limfonoda aksile dukalnog karcinoma dojke sa procjenom faze bolesti i terapijskom šemom, odbranjeno 28.11.2008.godine.

Originalni naučni radovi u časopisima međunarodnog značaja

1. **Balta E.** Papilarni karcinom štitne žlijezde. MED ARH. 2006; 60(1): 72-74.
2. **Balta E,** Bešlić N, Bilalović N, Bešlić Š, Šečić S, Kapetanović E, Muftić K. SLN

- operativna tehnika malignih tumora dojke. ACTA INFORM MED. 2006; 14(2): 83-87.
3. Radović S, Babić M, Dorić M, Šečić S, Bešlić Š, **Balta E**, Kapetanović E. Immunohistochemical Evaluation of the Her-2 Protein in the Infiltrative Lobular Breast Cancer. MED ARH. 2006; 60(4): 213-216.
 4. Radović S, Babić M, Dorić M, **Balta E**, Kapetanović E, Šečić S. Correlation of The Her-2 protein expression and other clinicalpathological features of ductal infiltrative breast cancer. BOSN J BASIC MED SCI. 2005; 5(1): 3-7.

Originalni naučni radovi u zbornicima radova u cjelini

1. Lekić E., **Balta E**, Spužić E. Fulminantni oblik masne embolije. Zbornik radova Drugog kongresa anesteziologa i reanimatologa Bosne i Hercegovine. Tuzla 2010.
2. Lekić E, Spužić E, **Balta E**, Hadžimuratović N. Anesteziolog i trauma. Zbornik radova Drugog kongresa anesteziologa i reanimatologa Bosne i Hercegovine. Tuzla 2010.
3. Lekić E, Spužić E, **Balta E**, Hadžimuratović N. Masna embolija. Zbornik radova Drugog kongresa anesteziologa i reanimatologa Bosne i Hercegovine. Tuzla 2010.
4. **Balta E**, Bešlić N, Bilalović N, Bešlić Š, Šečić S, Kapetanović E, Muftić K, Pušina S, Bičakčić E. SLN operative technique of malignant breast tumours. INTERCONFERENCE BREAST CANCER MEETING - IBCM, 1st. Prosidngs book; Sarajevo. Sarajevo: EUSOMA: EORTC; 2007: 48 (125).
5. **Balta E**, Bešlić N, Bilalović N, Bešlić Š, Šečić S, Kapetanović E, Muftić K. SLN operativna tehnika malignih tumora dojke. Zbornik radova Prvog kongresa hirurga/kirurga Federacije Bosne i Hercegovine s međunarodnim učešćem. Sarajevo 2006.
6. Bešlić Š, Šečić S, Kapetanović E, **Balta E**, Muftić K, Pušina S, Bičakčić E, Kadić K. Hirurški pristup liječenju karcinoma jednjaka na Klinici za glandularnu i onkološku hirurgiju. Zbornik radova Prvog kongresa hirurga/kirurga Federacije Bosne i Hercegovine s međunarodnim učešćem. Sarajevo 2006.
7. Durić O, Kashuf H, **Balta E**, Kapetanović E, and Muftić K. Operativno liječenje malignih oboljenja štitne žlijezde na Klinici za glandularnu i onkološku hirurgiju KCUS-a u periodu 1993.-2002. Zbornik radova Prvog kongresa otorinolaringologa i cervikofacijalnih hirurga/kirurga Bosne i Hercegovine sa međunarodnim učešćem. Sarajevo 2003.

2. ZNAČAJ I NAUČNI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA

2.1. Značaj istraživanja

Uprkos sve boljem skriningu malignih tumora dojke kod žena i dalje postoji određeni broj slučajeva koji se otkriju u lokalno uznapredovaloj fazi bolesti sa velikim tumorom, bez znakova udaljenih metastaza, visokog histološkog gradusa i izrazitih aksilarnih metastaza ili sa inflamiranim (upalnim) karcinomom ili karcinomom koji je egzulcerirao.

Postavlja se imperativ adekvatne resektabilnosti tumora u hirurškom terapijskom djelovanju kod primarno lokalno uznapredovalog karcinoma dojke, a da se pri tome ne djeluje negativno u smislu dužine preživljenja, kao i na ukupnu kvalitetu života bolesnice. Zbog toga se kod uznapredovale bolesti uvodi u tretman hemoterapija koja prethodi operativnoj terapiji.

Neoadjuvantna (preoperativna, primarna sistemska, indukciona) hemoterapija je sistemska aplikacija medikamentozne terapije prije operativne terapije u nemetastatskoj bolesti kod lokalno uznapredovalih karcinoma dojke. Pacijenti sa uznapredovalim karcinomom dojke imaju veći rizik za lokalni recidiv i udaljene metastaze i lošije ukupno preživljenje.

U savremenom društvu sve je veći broj žena, posebno iz mlađih dobnih grupa, koje obolijevaju od agresivnijih oblika karcinoma dojke kao što je karcinom sa lokalno izraženim znacima upalnih promjena, brzim i difuznim rastom uz izrazito zahvatanje aksilarnih limfnih čvorova metastazama i kod njih je primarna terapija izbora hemoterapija. Kod egzulceriranih karcinoma dojke, koji generalno nešto sporije rastu, često postoji izrazito veliki defekt kože koji ne dozvoljava kvalitetno primarno hirurško zatvaranje te je i kod takvih bolesnica neoadjuvantna hemoterapija u velikom broju slučajeva korisna. Usavršavanjem patohistološke dijagnostike uz uvođenje imunohistohemijskih metoda rutinski se pored histološkog tipa i gradusa tumora određuju prisutnost peritumoralne limfovaskularne invazije, estrogen i progesteron hormonski receptori, HER2 onkogen, Ki-67 proliferativna frakcija tumora pa se uvođenjem hemoterapije prije operacije može direktno pratiti reakcija tumora i na osnovu iste eventualno postoperativno korigovati onkološka terapijska šema radi veće efikasnosti.

Zbog multidisciplinarnog konzilijarnog pristupa bolesnicama sa karcinomom dojke, a uz napredovanje dijagnostičkih metoda i razvijanje hemoterapijskih lijekova te uz individualizaciju svakog slučaja, često se redosljed terapijskog tretmana, kod lokalno uznapredovalih slučajeva, mijenja i primarno uključuje hemoterapija, najčešće na bazi

Antraciklina ili na bazi Taksana.

U određenom broju slučajeva, zavisno od molekularnih podtipova karcinoma dojke, navedena konverzija redosljeda onkološke terapije dovodi do mijenjanja kvaliteta tumora u smislu smanjivanja dimenzija što omogućava adekvatniju operativnu resektabilnost, a dugoročno gledano smanjuje mogućnost lokalnih recidiva i poboljšava prognozu bolesti. U određenom broju slučajeva, zavisno od tipa karcinoma dojke, pod uticajem neoadjuvantne hemoterapije dolazi do promjena u histološkom gradusu, statusu limfovaskularne invazije, stepenu ekspresije hormonalnih, HER2 receptora i Ki-67 u samom tumoru. Kod lokalno uznapredovalih karcinoma dojke sa izrazitim metastazama u aksilarne limfne čvorove postoji i visok rizik javljanja udaljenih organskih metastaza te se uključivanjem neoadjuvantne hemoterapije u određenom broju slučajeva blokira daljnja progresija bolesti.

2.2.Pregled istraživanja

U uvodnom dijelu prijave teme doktorske disertacije, jasno su i logičkim slijedom, prikazani podaci iz literature iz oblasti vezane za tematiku koja se istražuje. Detaljno je opisan problem i značaj karcinoma dojke kod žena, sa posebnim osvrtom na uznapredovale oblike oboljenja. Prikazana su dosadašnja istraživanja vezana za predloženu temu doktorske disertacije.

Svaki tumor veći od 5 cm ili koji je zahvatio kožu ili zid grudnog koša je lokalno uznapredovali. Lokalno uznapredovala bolest uključuje karcinome koji su veliki ili su prošireni na regionalne limfne čvorove bez znakova udaljenih metastaza, svrstane u kliničke stadije III (A-C) i IIB (T3N0) [5]. Karcinom dojke se smatra heterogenom bolešću. Različiti tipovi ove neoplazme pokazuju različite histopatološke i biološke karakteristike, različite kliničke rezultate i različite odgovore na sistemske intervencije [6]. Osnova za klasifikaciju zloćudnih tumora prema njihovoj rasprostranjenosti je TNM sistem klasifikacije, AJCC 7th edition (American Joint Committee on Cancer), na osnovu veličine primarnog tumora (T-primarni tumor), postojanja i veličine zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova (N-regionalni limfni čvorovi) i postojanja udaljenih metastaza (M-udaljene metastaze). Stepenuvanje (engl. Staging) je svrstavanje oboljelih po stadijumima u 5 grupa (od 0-IV) na osnovu proširenosti bolesti. Ono je važno zbog liječenja, prognoze i upoređivanja rezultata različitih tretmana [7].

U nedostatku podataka o genskoj ekspresiji, u novije vrijeme, na preporuku St.Gallen konferencije, koristi se kao zamjenska podjela, imunohistohemijska molekularna

podtipizacija karcinoma dojke koja je bazirana na: estrogen receptorima (ER), progesteronskim receptorima (PgR), receptoru 2 za humani epidermalni faktor rasta (HER2) i Ki-67 proteinu. Molekularni podtipovi određeni sa 4 navedena biomarkera mogu obezbijediti klinički korisne informacije o biologiji tumora i njihovom kliničkom ponašanju što se može koristiti za određivanje strategije tretmana i praćenja [8].

U praksi se koristi St.Gallen "zamjenska" klasifikacija iz 2011 za određivanje podtipova karcinoma dojke:

INTRISTIČKI PODTIP	NADOMJESTNA DEFINICIJA
<u>Luminalni A</u>	ER i/ili PgR(+),HER2(-),Ki-67 nizak (manji od 14%)
<u>Luminalni B1</u>	ER i/ili PgR(+),HER2(-),Ki-67 visok
<u>Luminalni B2</u>	ER i/ili PgR(+),HER2(+),bilo kakav Ki67
<u>HER2 visokih vrijednosti</u>	ER i/ili PgR odsutan, HER2(+)
<u>Basal like</u>	triple negativan duktalni (ne medularni,Adenoidno cistični)

Neoadjuvantna hemoterapija može pretvoriti prethodno neresektabilne, lokalno uznapredovale karcinome dojke u operabilne tumore, a kod primarno operabilnih tumora povećati stopu (7-12%) poštenih operativnih zahvata dojke. Mnogi pacijenti ne odgovore u dovoljnoj mjeri regresijom na terapiju ili nisu kandidati za pošten operativni tretman bez obzira na odgovor, zbog zahvaćenosti kože ili struktura grudnog koša, zbog multicentrične ili multifokalne bolesti [9]. Postići kontrolu bolesti kod uznapredovalog karcinoma dojke predstavlja izazov uprkos opadanju incidence ovog karcinoma. Petogodišnja stopa preživljenja se pomjerila sa 10-20% uz samo lokalnu terapiju, na 30-60% terapijskim multidisciplinarnim pristupom [10]. Prednost neoadjuvantne hemoterapije je i zbog ranog davanja sistemskog lijeka uz "in vivo" praćenje odgovora i mogućnost proučavanja bioloških efekata terapije [11]. Pošten operativni zahvat na dojci kod karcinoma pokazuju veći broj lokalnih recidiva nego kod mastektomija, posebno prije uvođenja sistemske onkološke terapije kad je iznosio 10-20%, a njihovim uvođenjem procenat je opao na 2-5%. Za smanjenje pojave lokalnih recidiva zaslužni su poboljšani standardi u hirurgiji, patologiji i onkologiji [12]. Primarna hemoterapija nakon koje slijedi hirurški zahvat omogućava procjenu histopatološkog odgovora. Kod oko 70% pacijenata je vidljiv odgovor kliničkim pregledom ili ultrazvukom i mamografijom, a kod samo 3% pacijenata je vidljiv kompletan histopatološki odgovor u smislu regresije bolesti [12].

Utvrđeno je da, kad pacijenti imaju kompletan patološki odgovor ili imaju minimalan ostatni tumor nakon neoadjuvantne hemoterapije imaju bolju prognozu [13]. Primjena

neoadjuvantne hemoterapije rezultira potpunim ili djelimičnim gubitkom standardnih patoloških prognostičkih pokazatelja za procjenu regresije bolesti kao što su veličina tumora i broj zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova. Postoji razlika između kliničkog i patohistološkog odgovora u procjeni rezidualne bolesti nakon hemoterapije. Magnetna rezonanca je najpouzdaniji način praćenja kliničke regresije tumora (kliničke procjene rezidualne bolesti) [14]. U mnogim studijama su poređene neoadjuvantna sa adjuvantnom hemoterapijom i dobijene su slične stope perioda bez bolesti i ukupnog preživljenja. Neoadjuvantna hemoterapija ima prednost u poboljšanju hirurških terapijskih opcija [15].

Primjećeno je da biološke osobine tumora kao hormonalni receptori, HER2, histološki gradus, faktor ćelijske proliferacije definisan kroz Ki67 i genske karakteristike tumora mogu uticati na planiranje kako sistemske terapije tako i lokalne operativne terapije [16]. Karakteristike tumora prije neoadjuvantne terapije igraju glavnu ulogu pri izboru tipa hirurgije i presudne su za postizanje dogovora o ulozi poštenih operativnih zahvata kod pacijenata koji imaju pozitivan terapijski odgovor na neoadjuvantnu terapiju [17].

Kod karcinoma dojke imunohistohemijsko određivanje vrijednosti nuklearnog antigena Ki67 je naraširenija metoda za procjenu proliferacije tumorskih stanica. Potencijalna korist je prognoza bolesti, predviđanje osjetljivosti ili otpornosti tumora na terapiju, procjena rizika ostatnog tumora i koristi se kao dinamični biomarker za procjenu efikasnosti neoadjuvantne terapije, posebno hormonalne, provjerama na uzorcima tkiva uzetim prije, u toku i poslije terapije. Pokazao se kao važan biomarker kod karcinoma potvrđenih iglenom biopsijom prije neoadjuvantne sistemske terapije [18]. Visoke vrijednosti Ki67 poslije neoadjuvantne terapije sugerišu lošu prognozu [19]. Nivo Ki67 receptora poslije neoadjuvantne sistemske terapije daje prognostičke informacije za pacijente sa hormonalno pozitivnim karcinomom dojke. Visoke vrijednosti Ki67 poslije neoadjuvantne terapije ukazuju na potrebu promjene terapijske šeme [20].

BCL-2 marker je nezavisni pokazatelj povoljne prognoze za sve vrste karcinoma dojke u ranom stadiju. Hormonski pozitivni karcinomi sa pozitivnim bcl-2 imaju dobro preživljenje, a HER-2 pozitivni karcinomi sa pozitivnim bcl-2 imaju lošije preživljenje [21]. Ekspresija bcl-2 proteina je paradoksalno povezana sa dobrom prognozom i preživljenjem kod karcinoma dojke [22]. Ekspresija Bcl-2 je dobar prediktivni faktor za osjetljivost karcinoma dojke na hemoterapiju. Pacijenti sa Bcl-2 negativnim tumorom imaju bolji odgovor na hemoterapiju nego pacijenti sa Bcl-2 pozitivnim karcinomom dojke [23]. Određivanje BCL-2 markera u kliničkoj praksi može dati i prognostičke i prediktivne

informacije kod trostruko negativnih karcinoma dojke. Kod Bcl-2 negativnih tumora pacijenti imaju koristi od hemoterapije antraciklinima, dok kod Bcl-2 pozitivnih karcinoma ne i kod takvih slučajeva treba koristiti druge kombinacije hemoterapeutika [24]. Kod pacijenata sa trostruko negativnim karcinomom dojke koji su primili hemoterapiju po šemi CMF, ekspresija bcl-2 dijeli pacijente u 2 grupe: niskog rizika recidiva i smrti kod pozitivne ekspresije i visokog rizika recidiva i smrti kod negativne ekspresije [25].

Bazirano na ranijim studijama karbonik anhidraza IX (CAIX) pokazuje jako nisku ekspresiju u normalnom tkivu dojke i kod benignih tumora, a visoku ekspresiju kod karcinoma in situ dojke. Inazivni lobularni karcinom dojke uglavnom pokazuje niži nivo ekspresije CAIX [26].

CAIX je gen marker hipoksije. Ranije studije su pokazale važnost pH regulacije kod ćelijske smrti zbog hipoksije. Karbonik anhidraza ima veliku ulogu u regulaciji pH vijedosti kod normalnog tkiva. Ciljani inhibitori propusnosti membrane mogu djelovati zajedno sa hemoterapeutcima aktivnije u kiseloj sredini. CAIX ima veliku ulogu u regulaciji prolaska jona H⁺ (vodika) pa blokada CAIX dovodi do porasta ćelijske smrti zbog hipoksije. Kako je CAIX često izrazit kod tumora sa lošom prognozom postaje potencijalna meta za terapiju [27, 28]. CAIX ekspresija iglenom biopsijom je u korelaciji sa patološkim odgovorom, metastazama u limfnim čvorovima i limfovaskularnom invazijom tumora. Multivarijantne analize su pokazale da je ekspresija CAIX u tkivu tumora nakon iglene biopsije faktor za predviđanje osjetljivosti na hemoterapiju, a CAIX ekspresija u reseciranom tumoru faktor za prognozu preživljenja kod pacijenata sa karcinomom dojke u ranom stadijumu koji su tretirani sa neoadjuvantnom terapijom u kombinaciji sekvencijalno FEC sa sedmično paclitaxel [29].

Basal-like karcinomi dojke su 9 puta češće imali ekspresiju CAIX od drugih podtipova. Ekspresija CAIX je u pozitivnoj korelaciji sa veličinom, histološkim gradusom i negativnim estrogen receptorima tumora. Pacijenti sa CAIX pozitivnim tumorom iz basal-like grupe imaju lošiju prognozu nego CAIX negativni tumori kada se tretiraju hemoterapijom [30].

Luminalni karcinomi dojke su podtipovi koji su visoko hormonalno osjetljivi. Luminalni imunofenotip nije dovoljan za identifikaciju pacijenata koji neće imati koristi od neoadjuvantne hemoterapije. Luminalni podtipovi sa niskim proliferacionim indeksom potencijalno bi mogli izbjeći hemoterapiju [31].

Invazivni lobularni karcinom je udružen sa starijom životnom dobi, sa većim, dobro

diferenciranim i estrogen pozitivnim tumorima, sa slabijom peritumoralnom vaskularnom invazijom. Odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju je slabiji kod lokalno uznapredovalih lobularnih karcinoma u poređenju sa duktalnim, dok je zahvaćenost aksilarnih limfnih čvorova ista. Međutim, dugoročna prognoza lobularnog karcinoma je bolja u odnosu na duktalni. Zbog toga, kod lobularnog karcinoma primarna hemoterapija može i da ne postigne dva glavna cilja ove strategije [32].

Povećanje ili prevelika ekspresija HER-2/neu (c-erbB-2) onkogen je primjećena kod približno 20-30 % invazivnih karcinoma dojke što se smatra prognostičkim faktorom. Velika ekspresija HER-2 je povezana sa drugim lošim prognostičkim faktorima kao što su pozitivni limfni čvorovi, veći tumori, viši histološki gradus, viša stopa proliferacije i niska izraženost estrogenskih i progesteronskih receptora. Sadašnji interes za HER-2 je fokusiran na njegovu ulogu potencijalne mete u terapiji kod karcinoma dojke [33]. Kod pacijenata sa endokrino visoko osjetljivim tumorima, hormonalni tretman se može smatrati najboljim rješenjem, a za one sa endokrino neosjetljivim tumorima jedina terapijska opcija su citotoksični lijekovi (trastuzumab u slučaju prevelike ekspresije HER2). Za pacijente sa ER pozitivnom i HER2 negativnom bolešću kombinacija hemoterapije se procjenjuje u odnosu na veličinu tumora, gradus i proliferativnu frakciju (Ki67 antigen), prisustvo peritumoralne vaskularne invazije i status limfnih čvorova [34].

Starost manja od 50 godina i estrogen negativan tumor su nezavisne varijable udružene sa većom vjerovatnoćom patološkog kliničkog odgovora u multivarijantnim analizama koje uključuju dob, estrogen receptor i HER2 status, veličinu tumora, klinički status limfnih čvorova, nuklearni gradus. Za pacijente sa metastazama u limfnim čvorovima, veći broj zahvaćenih čvorova i viši stadij imaju lošiju prognozu. Pacijenti sa većim karcinomima imaju lošiju stopu preživljenja. Uloga statusa hormonskih receptora tumora kao prognostičkog faktora je manje jasna, ali neke studije pokazuju da je njihova pozitivnost udružena sa boljim preživljenjem [35].

Kompletan patološki odgovor (pCR) se definiše kao potpuna regresija tumora bez invazivnog ili in situ karcinoma u dojci i limfnim čvorovima i služi kao jedan od najboljih prognostičkih faktora. Bolesnici sa Ca in situ, neinvazivnim ili žarišnim invazivnim rezidualnim karcinomom ili sa zahvaćenim limfnim čvorovima nisu postigli pCR [36]. Kod slabo proliferirajućih tumora pCR nije povezana sa prognozom, dok kod izrazito proliferirajućih tumora pCR može napraviti razliku između bolesnika sa dobrom i lošom prognozom. Stadij tumora nakon neoadjuvantne hemoterapije značajno je povezan sa

prognozom, posebno kod pacijenata sa T3, T4a-c koji su imali najlošije preživljenje [37].

Klasifikacija karcinoma dojke koja se temelji na biologiji tumora koristi estrogenski receptor (ER), progesteronski receptor (PgR) i HER2 kao nezavisne prediktivne i prognostičke faktore. Karcinomi HR i HER2 pozitivni su grupa tumora sa dobrim odgovorom na neoadjuvantnu hemoterapiju i povoljnom prognozom. Bolesnici sa trostruko negativnim tumorima i HER2 pozitivni, posebno ako nisu postigli kompletan patološki odgovor u regresiji, imaju nepovoljnu prognozu [38].

Trostruko negativni karcinom dojke je tip tumora kojem nedostaju receptori za estrogen, progesteron i HER2, a javlja se kod 10-25% slučajeva. Ova podgrupa karcinoma dojke je udružena sa lošom prognozom, ali veći broj oboljelih (20-30%) ima kompletnu patološku regresiju na neoadjuvantnu hemoterapiju kombinacijom antraciklina i taksana u odnosu na ostale podgrupe karcinoma dojke. Kod pacijenata sa rezidualnim karcinomom prisutnost limfovaskularne invazije je značajno povezana sa lošom prognozom [39].

Iako neoadjuvantna hemoterapija može unaprijediti operabilnost kod lokalno uznapredovalog karcinoma dojke, postoperativna adjuvantna hemoterapija je klinički standard liječenja za većinu pacijenata koji zahtijevaju hemoterapiju [40].

2.3. Radna hipoteza sa ciljevima istraživanja

2.3.1. Radna hipoteza

Nakon detaljnog pregleda publikacija, definisanja problema i pravca predloženog istraživanja, kandidat je jasno postavio hipotezu istraživanja. Na osnovu literaturnih podataka i preliminarnih istraživanja može se pretpostaviti da:

1. Primjena sekvencione neoadjuvantne hemoterapije sa antraciklinima i taksanima kod uznapredovalog karcinoma dojke će dovesti do snižavanja stadija tumora u većem obimu kod podgrupe trostruko negativnih karcinoma nego kod hormonski pozitivnih karcinoma.

Imajući u vidu navedenu hipotezu radi dokazivanja radne hipoteze kandidat je jasno postavio ciljeve istraživanja.

2.3.2. Ciljevi istraživanja

1. Primarni cilj istraživanja je utvrditi koja molekularna podgrupa lokalno uznapredovalih karcinoma dojke, Luminalni-hormonski pozitivni ili Basal like-trostruko negativni, ima bolji odgovor na kombinovanu neoadjuvantnu hemoterapiju antraciklinima i taksanima.
2. Analizirati efikasnost neoadjuvantne hemoterapije antraciklinima i taksanima u

lokoregionalnoj regresiji obzirom na histološki tip i imunohistochemijske karakteristike (ER, PgR i HER2) hormonski pozitivnog i trostruko negativnog primarno uznapreovalog karcinoma dojke.

3. Analizirati stepen regresije bolesti na neoadjuvantnu hemoterapiju antraciklinima i taksanima u grupi hormonalno pozitivnih lokalno uznapreovalih karcinoma dojke poređenjem dimenzija i prosječne celularnosti tumora, postojanja in situ karcinoma i broja zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova, uz dijametar najvećeg, koristeći Residual Cancer Burden Calculator, klinički verificirano prije hemoterapije i istih parametara tumora i limfnih čvorova patohistološki verificirano nakon operativnog tretmana.
4. Analizirati stepen regresije bolesti na neoadjuvantnu hemoterapiju antraciklinima i taksanima u grupi trostruko negativnih uznapreovalih karcinoma dojke koristeći Residual Cancer Burden Calculator, klinički verificirano prije hemoterapije i istih parametara patohistološki verificirano nakon operativnog tretmana.
5. Uporediti ekspresiju Ki-67 markera tumorske proliferacije, prije kombinovane neoadjuvantne terapije antraciklinima i taksanima i poslije operacije, kod hormonski pozitivnih i trostruko negativnih karcinoma dojke.
6. Uporediti ekspresiju bcl-2 markera ćelijske apoptoze u tumoru, prije kombinovane neoadjuvantne hemoterapije antraciklinima i taksanima i poslije operativnog zahvata, kod hormonski pozitivnih i trostruko negativnih uznapreovalih karcinoma dojke i procijeniti njegovu vrijednost kao prediktivnog faktora.
7. Uporediti ekspresiju CA-IX markera tumorske hipoksije, prije kombinovane neoadjuvantne terapije i poslije operacije, kod hormonski pozitivnih i trostruko negativnih uznapreovalih karcinoma dojke i procijeniti njegovu vrijednost kao prediktivnog faktora.
8. Analizirati povezanost biomarkera Ki-67, bcl-2 i CA-IX sa stepenom patološke regresije hormonski pozitivnih i trostruko negativnih karcinoma dojke djelovanjem sekvencijalne neoadjuvantne hemoterapije sa antraciklinima i taksanima, pronaći nezavisni prediktivni i prognostički faktor.

2.4. Materijal i metod rada

Dizajn studije, mjesto i period istraživanja, uzorak i selekcija ispitanika, faze istraživanja i metodologija rada jasno su opisani i odabrani u skladu sa važećim standardima za klinička istraživanja.

2.4.1. Ispitanici

Istraživanje će biti retrospektivno-prospektivno, kliničko-manipulativno i deskriptivno-analitičko. Za istraživanje će biti korišteni podaci o bolesnicama sa primarno lokalno uznapredovalim karcinomom dojke, koje će biti operisane na Klinici za Onkološku i Glandularnu hirurgiju Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu u periodu od maja 2008 do maja 2016 godine. U studiju je će biti uključeno 80 slučajeva koji su zadovoljili zadate kriterije i koji će biti svrstani u dvije grupe: Grupa 1 - hormonski pozitivni lokalno uznapredovali karcinomi dojke- Luminal tip i Grupa 2 - trostruko negativni lokalno uznapredovali karcinomi dojke- Basal like tip.

Kriteriji za uključivanje u studiju

U istraživanju će biti korišteni podaci od bolesnica svih starosnih skupina, koje objektivnom dijagnostikom imaju utvrđeno postojanje karcinoma dojke i sa karakteristikama specifičnim za grupe:

Grupa 1.

- Ultrazvučno i mamografski utvrđen je maligni tumor dojke dimenzija 5 cm i više prema TNM klasifikaciji svrstan u kliničke stadije bolesti III i IIB
- tumor je patohistološki potvrđen kao karcinom nakon urađene iglene biopsije
- urađena je iglena biopsija tumora, a potom su patohistološki na preparatu utvrđeni histološki tip i gradus tumora, limfovaskularna invazija, status estrogenskih (ER) i progesteronskih (PgR) hormonalnih receptora, status HER2, Ki-67, bcl-2 i CAIX
- na osnovu imunohistohemijski verificiranih pozitivnih hormonalnih receptora tumor je svrstan u podgrupu hormonski pozitivnih- Luminal grupa
- nakon konzilijarno donesene indikacije bolesnica je primila neoadjuvantnu hemoterapiju sa Antraciklinima i Taksanima po šemi FEC u trajanju od 3 ciklusa potom Taxotera 3 ciklusa
- pacijentici je hirurški tretman sekundaran u onkološkom tretmanu
- nakon operativnog tretmana je ponovo urađena patohistološka dijagnostika sa mjerenjem stvarnih dimenzija tumora i zahvaćenosti aksilarnih limfnih čvorova, procjenom regresionog statusa (Residual Cancer Burden), utvrđivanjem histološkog tipa i gradusa tumora, limfovaskularne invazije, statusa hormonalnih receptora, HER2, Ki-67, bcl-2 i CAIX

Grupa 2.

- Ultrazvučno i mamografski utvrđen je maligni tumor dojke dimenzija 5 cm i više

prema TNM klasifikaciji svrstani u kliničke stadije bolesti III i IIIb

- tumor je patohistološki potvrđen kao karcinom nakon urađene iglene biopsije
- urađena je iglena biopsija tumora, a potom su patohistološki na preparatu utvrđeni histološki tip i gradus tumora, limfovaskularna invazija, status estrogenskih (ER) i progesteronskih (PgR) hormonalnih receptora, status HER2, Ki-67, bcl-2 i CAIX
- na osnovu imunohistohemijski verificiranih negativnih hormonalnih receptora i HER2 tumor je svrstan u podgrupu trostruko negativnih- Basal-like grupa
- nakon konzilijarno donesene indikacije bolesnica je primila neoadjuvantnu hemoterapiju sa Antraciklinima i Taksanima po šemi FEC u trajanju od 3 ciklusa potom Taxotera 3 ciklusa
- hirurški tretman je sekundaran u terapijskom tretmanu
- nakon operativnog tretmana je ponovo urađena patohistološka dijagnostika sa mjerenjem stvarnih dimenzija tumora i zahvaćenosti aksilarnih limfnih čvorova, procjenom regresionog statusa (Residual Cancer Burden), utvrđivanjem histološkog tipa i gradusa tumora, limfovaskularne invazije, statusa hormonalnih receptora, HER2, Ki-67, bcl-2 i CAIX

Kriteriji za isključivanje iz studije

- U istraživanju neće biti korišteni podaci od pacijentica kod kojih nije dovršeno svih 6 ciklusa sekvencijalne neoadjuvantne hemoterapije antraciklinima i taksanima bez obzira na razlog (odustajanje od tretmana, progresija bolesti ili ev.komplikacije).
- U istraživanju neće biti korišteni podaci od bolesnica sa karcinomima dimenzija manjih od 5 cm, osim ako nemaju lokalne znakove inflamacije ili egzulceracije.
- Iz studije će biti isključeni pacijenti muškarci sa patohistološki verificiranim lokalno uznapredovalim karcinomom dojke.
- Neće biti korišteni niti rezultati operisanih bolesnica sa recidivirajućim malignim tumorima dojke.
- Pacijantice iz podgrupe sa HER2 pozitivnim i hormonski negativnim lokalno uznapredovalim karcinomom dojke neće biti uključene u studiju.
- Isključeni iz studije će biti rezultati bolesnica koje su ranije primale hemoterapiju, hormonalnu terapiju, imunoterapiju ili iradijacionu terapiju zbog nekog drugog malignog oboljenja.
- Neće biti korišteni rezultati pacijentica sa već potvrđenim udaljenim metastazama, a koje su palijativno operativno tretirane.

- Neće biti korišteni rezultati bolesnica sa komorbiditetom malignog oboljenja nekog drugog organa.

2.4.2. Metod rada

Ispitanice uključene u studiju će po protokolima za maligne tumore dojki biti dijagnostički obrađene sa nalazima: ultrazvuka, mamografije i magnetne rezonance dojki po indikaciji uz mjerenje dimenzija primarnog tumora, ultrazvuka jetre, radiograma grudnog koša i pluća, sa laboratorijskim nalazima i krvnom slikom.

Kompletna dijagnostika će biti urađena na Klinici za radiološku dijagnostiku. Ultrazvučna dijagnostika dojki će se raditi na aparatima SONOLINE ADARA (SIEMENS) i VOLUSON 730 PRO (General Electric). Koristiće se linearne sonde od 12 MHz i gel za ultrazvuk. Ultrazvučna dijagnostika jetre će se raditi na istim aparatima sa konveksnom sondom 3,5 MHz. Mamografija će se raditi na aparatu MAMOMAT 3000 (SIEMENS), radiće se 4 projekcije po 2 CC (kraniokaudalno) i 2 MLO (mediolateralno), za svaku dojku po dvije različite projekcije, sa referentnim vrijednostima 26-32 KW i 40-150 mA zavisno od veličine dojke. MRI dojki će se raditi na aparatima: SIONA 1,5T (General Electric), AVANTO 1,5T (SIEMENS) i TRIO 3T (SIEMENS) uz upotrebu intravenoznog kontrasta na bazi gadolinijuma. Radiografija pluća i grudnog koša će se raditi na aparatu PULMO MULTIX CP GEN POLYPHOS (SIEMENS) za PA i profilni snimak sa referentnim vrijednostima od 63 KW, 6,3 mAS.

Laboratorijski nalazi će biti obrađivani u centralnoj laboratoriji, na Kliničkoj hemiji i biohemiji.

Sve bolesnice će imati patohistološki nalaz iglene biopsije (needle core biopsy) sa vrstom karcinoma i biće određene molekularne podgrupe karcinoma. Iglena biopsija će se raditi automatskim pištoljem BARD MAGNUM uz upotrebu igala širine 14G. Biopsija širokom iglom će se izvoditi u lokalnoj anesteziji primjenom lidokaina u kombinaciji s adrenalinom kako bi se spriječilo krvarenje i nastanak hematoma. Nakon učinjene inzicije skalpelom, pod kontrolom ultrazvuka, uvodiće se igla i uzimati uzorci, cilindri tkiva za histološku analizu. Uzimaće se po dva do tri uzorka, zavisno od kvalitete i dužine uzorka, zatim će se uzorci stavljati u (4%) rastvor formalina i slati na patologiju radi patohistološke obrade.

Svi patohistološki nalazi sa imunohistochemijskim analizama, poslije iglene biopsije i postoperativno, će se raditi na odjelu Kliničke patologije i citologije, po protokolu za karcinome dojki biće određeni histološki tip i gradus tumora, limfovaskularna proliferacija, status estrogenskih (ER) i progesteronskih (PgR) hormonalnih receptora i status HER2, Ki-

67, bcl-2 i CAIX markera u svim ispitivanim slučajevima.

Uzorci (biopsije i hirurški resektati) će se fiksirati u 10% formalinu (formaldehidu) na sobnoj temperaturi, u trajanju do 24 sata (dužina fiksacije uzorka je direktno zavisna od vrste i debljine uzorka, po principu da formalin penetrira kroz tkivo brzinom 0.5-1 mm na sat). Potom će se uzorci procesirati (obrada uzoraka kroz različite vrste alkohola, obično 70-100% alkohol i ksilen), a potom kalupiti u odgovarajuće parafinske blokove. Parafinski blokovi će se rezati uz pomoć mikrotoma, na debljinu 4-5 mikrona, a potom će se bojiti standardnim (Hematoxylin Eosin) bojenjem. Poslije HE bojenja, preparati će biti spremni za patohistološki pregled.

Uzorci koji će biti namijenjeni za dodatne analize (imunohistohemiju i in situ hibridizaciju) će biti obrađeni slijedećim postupcima:

- 1 - Rezanje neobojenih tkivnih slajdova mikrotom na debljinu od 4 mm
- 2 - Sušenje preko noći na temperaturi od 60°C, deparafinizacija u xylenu i rehidracija tkivnih slajdova kroz gradirane alkohole i vodu
- 3 - „Pretreatment“ u svrhu demaskiranja odgovarajućeg epitopa (markera). Toplotom-indukovani marker nadoknađen je kuhanjem rezova u EDTA puferu pH 8.9 u Electrolux mikrovalnoj pećnici na 1000W, 20 minuta (4x5 minuta). Poslije kuhanja, rezovi su hlađeni na sobnoj temperaturi 20 minuta, isprani vodom i potopljeni u Tris-pufer otopinu (TBS), 5 minuta. Endogene peroksidaze su blokirane sa Peroxidase Block otopinom u EnVison kitu, 5 minuta, zatim su rezovi oprani u TBS.
- 4 - Imunohistohemijsko bojenje ili in situ hibridizacija.

Za imunohistohemijsku analizu će se rutinski koristiti:

- 1 - Estrogenski receptor (ER, Clone 1D5, DAKO) i Progesteronski receptor (PR, Clone PgR636, DAKO) će biti evaluirani imunohistohemijski (IHC) na formalin-fiksiranom u parafin-ukalupljenom tkivu, koristeći ranije validiran esej (J Clin Oncol 1999;17:1474) i u skladu sa ASCO/CAP preporukama (Arch Pathol Lab Med 2010;134:907 i J Clin Oncol 2010;28:2784). Rezultati će biti skorirani i interpretirani koristeći procenat pozitivnih tumorskih stanica kao kriterij (Arch Pathol Lab Med 2010;134:907). Tumori se smatraju pozitivnima ako su ER i PR pozitivni u više od 1% tumorskih stanica (nuklearno bojenje), a hormonski negativni ako je pozitivno manje od 1% tumorskih stanica.
- 2 - Her-2/neu protein ekspresija će biti urađena prema validiranom eseju proizvođača (HercepTest, DAKO), a rezultati će biti interpretirani prema važećim preporukama ASCO/CAP (J Clin Oncol 2013). Za Her-2/neu pozitivnost će se koristi scoring sistem:

- score 0 (negativan): nema membranskog bojenja ili u manje od 10% tumorskih ćelija
- score 1+ (negativan): slabo/jedva vidljivo membransko bojenje u više od 10% tumorskih ćelija (djelomično obojene membrane)
- score 2+ (borderline): umjereno, kompletno membransko bojenje u više od 10% tumorskih ćelija; neophodno je uraditi in situ hibridizaciju radi provjere statusa gena
- score 3+ (pozitivan): kompletno, intenzivno membransko bojenje u više od 10% tumorskih ćelija

3 - Za određivanje procenta proliferacije će se koristiti Ki-67 marker (MIB1 antitijelo), a cutoff je 14% prema St.Gallen 2013 (Ann Oncol 2013). Proliferacioni faktor je nizak kada je Ki-67 $\leq 14\%$, intermedijarni kada je Ki-67 u rasponu 15% - 30%, a visok kada je $>30\%$.

4 - Bcl-2 (B-cell lymphoma/leukemia 2 protein) ekspresija će biti urađena prema validiranom eseju proizvođača sa anti-Bcl-2 (1:20, klon bcl-2/100/D5, Novocastra Laboratories, Newcastle na Tyne, UK) inkubiran u trajanju od 30 minuta, a rezultati će biti prezentirani prema važećim preporukama određivanjem procenta pozitivnih ćelija u odnosu na intenzitet bojenja (0-3):

- 0 - odsustvo bojenja- negativno
- 1+ - slaba obojenost- slabo pozitivno
- 2+ - umjerena obojenost- srednje pozitivno
- 3+ - prebojenost citoplazme izrazitog intenziteta- jako pozitivno

Cutoff vrijednost je 10% za razlikovanje pozitivne i negativne ekspresije.

5 - Za Carbonic anhydrase CAIX, endogeni marker tumorske hipoksije, ekspresija će biti urađena prema validiranom eseju proizvođača, rabbit polyclonal primary antibodies raised against CAIX (ab15086, AbCam, Cambridge, UK, diluted 1:2000) na streptavidin-biotin-peroxidase complex principu (Ultravision Detection System Anti-polyvalent, HRP, Lab Vision Corporation, Fremont, CA).

Za CAIX pozitivnost će se koristiti kvantitativni scoring sistem određivanjem stepena bojenja plazmatske membrane:

- score 0: 0% - nema membranskog bojenja
- score 1: $<5\%$ - membransko bojenje u manje od 5% tumorskih ćelija
- score 2: 5-50% - membransko bojenje u do 50% tumorskih ćelija
- score 3: $>50\%$ - membransko bojenje u više od 50% tumorskih ćelija

Koristit će se i kvalitativni scoring sistem određivanja stepena bojenja membrane:

score 0: negativno

score 1: slabo membransko bojenje

score 2: srednje jako membransko bojenje

score 3: jako membransko bojenje

Krajnji rezultat će se dobiti sabiranjem oba parametra (procentualna proširenost bojenja i intenzitet bojenja) svrstavanjem u 2 grupe: negativna ekspresija (score 0-2) i pozitivna ekspresija (score 3-6).

Koristiće se histološko stepenovanje po Nottingham-skoj metodi (modifikacija Scarff-Bloom-Richardson metode po Elstonu i Ellisu) koja daje precizne kriterije za svaku od tri ocjenjivane morfološke osobine: stvaranje tubula, polimorfizam jezgara i broj mitozu.

Svaka od te tri osobine ocjenjuje se sa 1-3 boda, a gradus se određuje sabiranjem bodova:

3-5 bodova: gradus 1 (dobro diferencirani tumori)

6-7 bodova: gradus 2 (srednje diferencirani tumori)

8-9 bodova: gradus 3 (slabo diferencirani tumori).

Kriteriji za ocjenjivanje morfoloških osobina su:

Stvaranje tubula: 1 bod- >75% tumorske mase; 2 boda- 10-75% tumorske mase; 3 boda- <10% tumorske mase.

Polimorfizam jezgre: 1 bod- blag; 2 boda- umjeren; 3 boda- izražen.

Broj mitozu (u promjeru vidnog polja od 0,44 mm): 1 bod- 0-5; 2 boda- 6-10; 3 boda- >11.

Kombinacija histološkog tipa i gradusa omogućava precizniju procjenu prognoze.

Sa navedenim nalazima će sve pacijentice biti prezentirane na onkološkom konziliju za tumore dojki gdje će se odrediti vrsta neoadjuvantne hemoterapije.

Neoadjuvantnu hemoterapiju će sve pacijentice primiti na Onkološkom institutu. U studiji će se koristiti sekvencijalna neoadjuvantna hemoterapija po šemi FEC x 3 → Taksotera x 3 (na 3 sedmice):

- FEC/CEF: 5-FU 500-600mg/m² i.v.; Epirubicin 50-100mg/m² i.v.; Cyclophosphamide 500-600mg/m² i.v. ponavljati svake 3 sedmice (ili svake 2 sedmice sa G-CSF)

- Taxotera 75 mg/m² i.v. ponavljati svake 3 sedmice.

Prije svakog ciklusa hemoterapije radiće se klinička procjena terapijskog odgovora: pacijenti sa povoljnim ranim terapijskim odgovorom na antracikline (parcijalan ili kompletan klinički odgovor) nastavljaju sa hemoterapijom do ukupno 6 ciklusa

sekvencijalnim režimom sa agensima neukrštene rezistencije iz grupe taksana.

Sve pacijentice će biti hirurški tretirane na Klinici za onkološku i glandularnu hirurgiju, poslije hemoterapije, u smislu radikalnog operativnog zahvata sec.Madden uz obaveznu disekciju limfnih čvorova istostrane aksile.

U postoperativnoj patohistološkoj obradi tumora uz određivanje histološkog tipa i gradusa tumora, limfovaskularne invazije, statusa estrogenskih (ER) i progesteronskih (PgR) hormonalnih receptora i statusa HER2, Ki-67 proteina, bcl-2 i CAIX markera, radiće se i procjena regresionog statusa bolesti (procjena odgovora primarnog tumora na hemoterapiju):

1. Kompletan odgovor (pCR)
2. Približno kompletan odgovor (pNCR)
3. Parcijalni odgovor (pPR)
4. Nema odgovora (pNC)

Procjena regresije će se vršiti na osnovu dva osnovna parametra, rezidualnog tumora i statusa limfnih čvorova. Kod tumora će se mjeriti dimenzije (dvije najveće), celularnost i prisustvo karcinoma in situ, a kod limfnih čvorova broj pozitivnih i dijametar najveće metastaze. (Residual Cancer Burden (RCB), MD Anderson Cancer Center).

Patohistološki nalazi dojke sa tumorom i aksilarnih limfonoda, kao i raniji nalazi svih operisanih bolesnica će ponovo biti predstavljeni na onkološkom konziliju za tumore dojki gdje će se uporediti histološke i molekularne karakteristike tumora prije hemoterapije i poslije operacije uz procjenu rezidualne bolesti, te odrediti dalje terapijske smjernice.

2.4.3.Statističke metode ispitivanja

U skladu sa postavljenim hipotezama i ciljevima ovoga istraživanja pacijenti će biti podijeljeni u odgovarajuće grupe što će omogućiti kvalitetno istraživanje, kompariranje i obradu zadatih varijabli. Rezultati će biti prikazani deskriptivno, numerički, tabelarno i grafički. Statistička obrada podataka će biti urađena u SPSS (Statistical package for Social Sciences – Version 19) statističkom programu uz primjenu odgovarajućih metoda.

Provest će se univarijante i multivarijantne analize zadatih varijabli u odnosu na njihov mogući uticaj na uspješnost neoadjuvantne hemoterapije procjenom kompletnog patološkog odgovora (procjenom rezidualne bolesti), poređenjem parametara prije hemoterapije i postoperativno pojedinačno i po ispitivanim grupama.

Parametrijski podaci će biti obrađeni prikazom apsolutnih vrijednosti, izračunavanjem procentualnih vrijednosti, aritmetičkih sredina uz računanje standardne devijacije, te

putem t-Student testa (dvostrani, neupareni, uz izračunavanje varijance koja će dodatno odrediti vrstu neophodnog testa). Koristiće se test dva nezavisna uzorka testom sume rangova (Mann-Whitney test) koji koristi rangove podjeljene u dvije kategorije za procjenu da li pripadaju dva uzorka populacijama sa istim medijanama.

Neparametrijski podaci će biti takođe prikazani u apsolutnim i procentualnim vrijednostima. Apsolutne vrijednosti neparametrijskih podataka će biti obrađene X^2 testom (po metodi malih, odnosno velikih, nezavisnih ili zavisnih uzoraka u zavisnosti od broja ispitanika i zadatih varijabli). U pogodnim slučajevima uradit će se i testiranje značajnosti razlike proporcija za pojedine varijable. Postojanje korelacije između istraživanih varijabli i rezultata primjene neoadjuvantne hemoterapije će biti provjeravano testom po Spearman-u ili Pearson-u.

Određeni nivo signifikantnosti za procjenu postojanja statistički značajne razlike će biti $p < 0,05$. Utvrdit će se vlastiti rezultati i izvršiti komparacija dobivenih rezultata sa podacima relevantnih istraživanja prezentiranih u savremenoj referentnoj literaturi uz prezentaciju diskusije i komentara pojedinih rezultata.

2.4.4. Etički aspekt istraživanja

Ispitivanje će biti provedeno u skladu sa osnovnim principima Helsinške deklaracije zadnja revizija 2008 godine o pravima pacijenata uključenih u biomedicinska istraživanja. U toku realizacije ove studije identitet i svi osobni podaci pacijenata će biti trajno zaštićeni u skladu sa regulativama zaštite identifikacionih podataka. Svakom pacijentu će u svrhu zaštite osobnih podataka biti dodijeljen identifikacioni broj koji će se i koristiti u statističkoj obradi podataka. Povjerljivost osobnih podataka će garantirati istraživač, autor ovog rada. Pacijenti neće imati finansijskog niti bilo kakvog drugog interesa za sudjelovanje u istraživanju. Niti jedan pacijent neće biti uključen u istraživanje bez prethodno potpisanog informiranog pristanka.

2.5. Naučni doprinos istraživanja

Ovaj rad bi trebao potvrditi opravdanost uvođenja sekvencijalne neoadjuvantne hemoterapije po šemi FEC 3 ciklusa potom Taxotera 3 ciklusa u tretmanu hormonski pozitivnog i trostruko negativnog lokalno uznapredovalog karcinoma dojke u svrhu smanjivanja dimenzija primarnog tumora i zahvaćenosti aksilarnih limfnih čvorova metastazama, a da bi hirurški tretman pacijentica bio efikasniji i adekvatniji.

Na osnovu dobijenih rezultata će se moći realnije procijeniti uspješnost specifične neoadjuvantne hemoterapije procjenom rezidualne bolesti kod uznapredovalih karcinoma dojke u odnosu na zadate varijable i njihove kombinacije, a što bi uticalo na donošenje odgovarajućih i ciljanih terapijskih odluka.

Mjerenjem dimenzija tumora prije primarne hemoterapije i dimenzija rezidualnog tumora nakon provedene hemoterapije i operativnog tretmana uz procjenu statusa limfnih čvorova, određivanje histološkog tipa i gradusa tumora, limfovaskularne invazije, statusa hormonalnih receptora (ER i PgR), HER2, Ki-67, bcl-2 i CA-IX, studija bi trebala pokazati efikasnost određene kombinacije hemoterapeutika za specifične histološke i molekularne podgrupe lokalno uznapredovalog karcinoma dojke što bi u nastavku konzervativnog onkološkog tretmana uticalo na određivanje smjernica daljnjeg terapijskog djelovanja.

Analizom povezanost biomarkera Ki-67, bcl-2 i CA-IX sa stepenom patološke regresije hormonski pozitivnih i trostruko negativnih karcinoma dojke djelovanjem sekvencijalne neoadjuvantne hemoterapije sa antraciklinima i taksanima, će se moći procijeniti vrijednosti navedenih biomarkera kao nezavisnih prediktivnih i prognostičkih faktora.

3. OCJENA I PRIJEDLOG

Na osnovu uvida u rad kandidata, priloženu dokumentaciju, biografiju i bibliografiju, zaključujemo da kandidat mr sc. med. Edina Balta ispunjava sve propisane uslove za odobrenje teme za izradu doktorske disertacije u skladu sa važećim propisima Zakona o visokom obrazovanju i Statutu Univerziteta u Banjoj Luci. Kandidat je pokazao sposobnost da jasno definiše probleme i ciljeve naučnog istraživanja, da vlada dizajnom istraživanja i izborom metodologije naučno-istraživačkog rada.

Istraživanje je planirano uz primjenu zakonskih, etičkih i naučnoistraživačkih načela. Radna hipoteza i ciljevi su jasno definisani. Predložena tema je stručno aktuelna, zanimljiva sa naučne tačke gledišta kao i sa aspekta mogućnosti kliničke primjene rezultata. Istraživanje obuhvata metode koje predstavljaju Evropske preporuke za sprovođenje istraživanja.

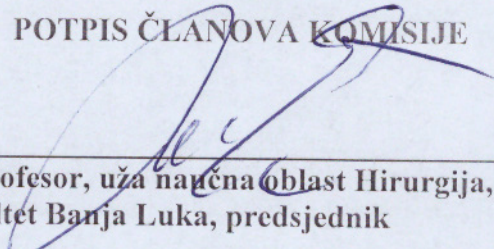
Komisija smatra da postoje stručni uslovi da kandidat može uspješno realizovati sve postavljene zahtjeve vezane za izradu doktorske disertacije i dobiti pouzdane i značajne rezultate.

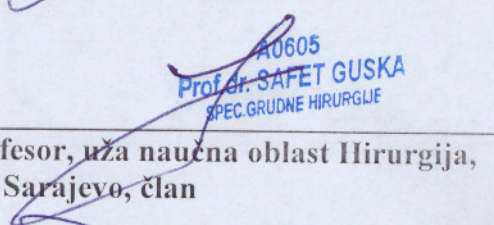
Na osnovu svega izloženog Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata za izradu doktorske teze ocjenjuje da je predložena tema stručno aktuelna, a da kandidat ispunjava sve uslove za prijavu doktorske teze.

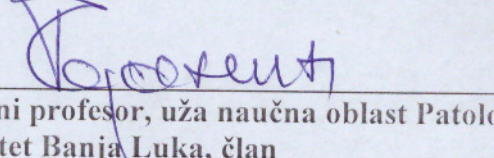
Na osnovu detaljne analize prijave doktorske disertacije, članovi Komisije upućuju pozitivnu ocjenu Nastavno-naučnom vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci i Senatu Univerziteta u Banjoj Luci i predlaže da se pozitivna ocjena prihvati i odobri tema pod naslovom «Značaj neoadjuvantne terapije antraciklinima i taksanima u regresiji uznapredovalog karcinoma dojke», te da se pokrene dalji postupak za izradu doktorske teze kandidata mr sc. med. Edine Balta.

Banja Luka, jun 2015.godine

POTPIS ČLANOVA KOMISIJE


Prof. dr sc. med. Slavko Grbić, vanredni profesor, uža naučna oblast Hirurgija,
Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet Banja Luka, predsjednik


Prof. dr sc. med. Safet Guska, vanredni profesor, uža naučna oblast Hirurgija,
Univerzitet u Sarajevu, Medicinski fakultet Sarajevo, član


Prof. dr sc. med. Radoslav Gajanin, vanredni profesor, uža naučna oblast Patologija,
Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet Banja Luka, član

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