

NASTAVNO-NAUČNOM VIJEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BANJOJ LUCI

SENATU UNIVERZITETA U BANJOJ LUCI

Odlukom Nastavno-naučnog vijeća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci broj 18-3-735/12, sa sjednice Nastavno-naučnog vijeća Medicinskog fakulteta održane 24.10.2012.godine imenovana je Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata za izradu doktorske teze „, KARAKTERISTIKE TROSTRUKO NEGATIVNOG KARCINOMA DOJKE KOD OBOLJELIH U REGIJI BANJA LUKA“, kandidata mr.med.sc.dr Ivanka Rakita, u sastavu:

1. dr Branislava Jakovljević, vanredni profesor, uža naučna oblast Onkologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, predsjednik komisije;
2. dr Darjana Jovanović, redovni profesor, uža naučna oblast Interna medicina - hematoonkologija, Medicinski fakultet u Novom Sadu, mentor;
3. dr Radoslav Gajanin, vanredni profesor, uža naučna oblast Patologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član.

Nakon detaljnog pregleda prijave doktorske disertacije i bibliografije kandidata mr.med.sc. dr. Ivanke Rakita, Komisija Nastavno-naučnom vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci i Senatu Univerziteta u Banjoj Luci podnosi:

**IZVJEŠTAJ O OCJENI PODOBNOSTI TEME
I KANDIDATA ZA IZRADU DOKTORSKE DISERTACIJE**

1. BIOGRAFSKI PODACI, NAUČNA I STRUČNA DJELATNOST KANDIDATA

- **Biografija**

Ivanka Rakita, doktor medicine i magistar medicinskih nauka, je rođena 17.03.1963. godine u Briševu. Osnovnu školu završila je u Starom Majdanu, a srednju Medicinsku školu završila je u Prijedoru. Medicinski fakultet na Univerzitetu u Banjoj Luci završila je 1987. godine. Zaposlena od 1987.god. u Domu zdravlja Sanski Most gdje je radila kao ljekar opšte prakse do novembra 1988.god. potom prelazi u Onkološku kliniku Kliničkog centra Banja Luka gdje i sada radi. Specijalistički ispit iz oblasti Interne medicine položila je 1999.god. Završila je užu specijalizaciju onkologije u Institutu za onkologiju i radiologiju-Sremska Kamenica 2002.god. Poslijediplomske studije je upisala školske 2001/2002.god. Magistarski rad “ Rizični faktori karcinoma dojke kod oboljelih u regiji B.Luka“, odbranila, 24.juna, 2010.godine. Učesnik je mnogih stručnih sastanaka, radionica i kongresa iz oblasti onkologije. Član je Evropskog udruženja medicinskih onkologa (European Society of Medical Oncology), Asocijacije onkologa Republike srpske, Bosne i Hercegovine i Hrvatske.

Od zaposlenja u Klinici za onkologiju, pa do danas je u kontinuiranoj edukaciji iz oblasti onkologije.

Trenutno radi kao internist-onkolog na Klinici za onkologiju KC B. Luka.

- **Bibliografija**

Spisak objavljenih radova:

1. S. Jungić, **I. Rakita**, G. Kecman, B. Tubić : Role of biomarkers in the development of NEW medicines for cancers- new challenge for regulatory agencies. Abstract has been accepted for ESPT, September, 02, 2011.
2. S. Jungić, **I. Rakita**, G. Kecman, B. Tubić: Tends of personalized medicine to improve cost-effectivnes of cancer medicines for patients. Abstract has been accepted for Santorini Conference, May, 23, 2012.
3. B. Tubić, S. Jungić, G. Kecman, **I.Rakita**, N. Babić, D. Komljenović: Availability of target cancer therapies in Bosnia and Herzegovna,. Abstract has benn accepted, July, 10, 2012.
4. Zdenka Gojković, Branislava Jakovljević, Siniša Maksimović, Brano Topić, Saša Jungić, **Ivanka Rakita**, Predrag Dašić, Milka Vještica. Corelation between microvascular density (MVD) with the time to appearance of the metastatic in the patients with breast cancer, The breast, Elsevier, 2011.
5. Jakovljević B., **Rakita I.**, Rašeta R., Gojković Z., Barać T., Jotanović G.: Ondansetron ili metoklopramid+dexason u prevenciji emeze izazvane cisplatinomom – naša iskustva, Scripta medica, 2002.
6. **Rakita I.**, Jakovljević B., Jotanović G., Kecman G., Gojković Z., Jungić S.: Capecitabin kvalitetno produžio život bolesnice sa metastatskim karcinomom dojke, Scripta medica, 2002.

7. Jakovljević B., **Rakita I.**, Jungić S.: Uloga *Helicobacter pylori* infekcije u nastanku karcinoma želuca, *Archive of Oncology*, Novi Sad, 2003.
8. Jakovljević B., Jungić S., **Rakita I.**, Vranješ Ž., Marić G., Kecman G., Vučković J.: Koliko znamo o raku? Internacionalni kongres «Zdravlje za sve» Banja Luka, Zbornik radova Vol.4; 2003, 529-539.
9. Jungić S., Kecman G., **Rakita I.**, Jakovljević B., Džajić Ž., Gojković Z., Barać T.: Osteosclerotic myeloma and POEMS syndrome: clinical case, *Annals of Oncology*, Suppl. 3, 2003, 64.
10. Gojković Z., Jakovljević B., **Rakita I.**, Rašeta R., Cvijetić Ž., Nikolić P.: Učestalost plućnih embolija kod oboljelih od malignih bolesti na onkološkoj klinici Banja Luka- jednogodišnje praćenje, *Majski pulmološki dani 2004*, Zbornik radova, 2004, 265-270.
11. Jakovljević B., **Rakita I.**, Jungić S., Gojković Z.: Učestalost *Helicobacter pylori* infekcije kod bolesnika sa karcinomom želuca liječenih u Kliničkom centru B. Luka, *Scripta medica*, 2004.
12. Gojković Z., Latinović Lj., Maksimović S., Prodanović N., Kezić Z., Vještica M., Jakovljević B., **Rakita I.**, Rašeta R.: Differentially – diagnostic dilemmas of skin changes caused by cytostatics: A case report, *Archive of oncology*, 2009.
13. Branislava G. Jakovljević, **Ivanka F. Rakita**, Rada M. Rašeta, Saša M. Jungić, Živko M. Vranješ: The frequency of different primary localisation of malignant neoplasm with initial metastatic lesions in the liver, *Annals of oncology*, 2007.
14. Branislava Jakovljević, Ivanka Rakita, Saša Jungić, Siniša Maksimović, Rada Rašeta, Živko Vranješ, Zdenka Gojković. Cancer of unknown primary site with secondary deposits in the liver, *Archive of oncology*, 2007.
15. Zdenka Gojković, Biljana Maksimović, Željka Cvijetić, Radoslav Gajanin, Siniša

Maksimović, **Ivanka Rakita**, Branislava Jakovljević, Radmila Rašeta, Živko Vranješ, Saša Jungić. Parameters for the evaluation of diagnostic examination by detection of breast cancer recurrence, Archive of oncology, 2008.

16. Branislava Jakovljević, **Ivanka Rakita**, Stanka Mijatović, Snježana Miličević, Aleksandra Salapura, Ljiljana Latinović. Neseminomski karcinom testisa – učestalost uznapredovale bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze, XLVII Kancerološka nedelja, 2010.

17. M. Vještica, M. Stanetić. Z. Gojković. J. Jovanić, S. Mijatović, Z. Špirić, L. Novaković-Lascković, Z. Zečević, **I. Rakita**, J. Rožić. Visoka incidenca karcinoma pluća i bronha kod žena u Republici Srpskoj, XLVIII Kancerološka nedelja, 2011.

2. ZNAČAJ I NAUČNI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA

- **Značaj istraživanja**

Karcinom dojke je najčešći karcinom u žena u mnogim zemljama, uključujući i zemlje u razvoju. Zahvaljujući ranoj dijagnostici i adjuvantnoj terapiji smrtnost od karcinoma dojke je u padu od 1990.god. u zapadnim zemljama, ali je i dalje vodeći uzrok smrtnosti od kacinoma kod žena. Trostruko negativni karcinom dojke noviji je kliničko-patološki pojam koji se u svakodnevnoj praksi pojavio tek prije nekoliko godina. Jedna od najvažnijih karakteristika te skupine je agresivnije kliničko ponašanje i činjenica da, do danas za njih na raspolaganju nismo imali ciljanih lijekova nego samo konvencionalnu terapiju. Na trostruko negativne tumore dojke otpada samo oko 11-25% od svih tumora dojke, ali oni imaju za dvije trećine skraćeno sveukupno i preživljenje bez znakova bolesti u odnosu na hormonoovisne tumore. Označava karcinom dojke čija je najznačajnija osobina nedostatak tri glavna biomarkera ER, PR i HER 2 na temelju kojih se određuje ciljano liječenje. Zbog toga, do sada, od FDA nema odobrenih standarnih terapijski protokola za liječenje bolesnika sa trostruko negativnim karcinomom dojke. Utvrđivanje stepena ekspresije specifičnih biomarkera u karcinomu dojke: ER (estrogeni receptor), PR (progesteronski receptor), HER 2, CK 5/6, Ki 67 i epidermalni faktor rasta (EGFR) kao i njihova korelaciju sa vremenom do povrata bolesti kao i sa standardnim patohistološkim prognostičkim parametrima može biti temelj razvoja novih terapijski opcija u tretmanu ove agresivne bolesti.

- **Pregled istraživanja**

U poglavlju Pregled istraživanja prijave doktorske disertacije kandidat ukazuje na značaj otkrića tri glavna biomarkera: ER, PR i HER 2 receptora na temelju kojih se određuje ciljano liječenje. Zahvaljujući otkriću ER i PR receptora, krajem sedamdesetih godina postalo je evidentno da je hormonska terapija jedino efikasna u bolesnica čiji tumori sadrže ER i PR receptore.

Dolazak novih „ciljanih lijekova“ zahtijevao je i nove promjene u klasifikaciji i liječenju karcinoma dojke. Kandidat detaljno objašnjava i značaj testiranja HER 2 receptora koji se od 1998.god. provodi rutinski nakon što je trastuzumab odobren u liječenju bolesnica sa metastatskim karcinomom dojke samo u onih bolesnica koje imaju hiperekspresiju ili amplifikaciju HER 2 receptora.

Poznato je, prema St. Galenskim smjernicama, da je HER 2 pozitivnost, neovisan loš prognostički faktor i takve bolesnice svrstava u grupu intermedijarnog rizika za rani povratak bolesti i lošiju prognozu bolesti. Otkrićem trastuzumaba, HER2 pozitivnost postaje dobar prediktivni faktor. Naglašen je i značaj primjene trastuzumaba u adjuvantnom liječenju koje je odobreno 2006.god. kod bolesnica sa ranim HER 2 pozitivnim karcinomom dojke. Primjena trastuzumaba u adjuvantnom liječenju izjednačila je izgled bolesnica sa HER 2 pozitivnim tumorima za dugoročno preživljenje s izgledima bolesnica sa HER 2 negativnim tumorima. Kandidat posebnu pažnju poklanja trostruko negativnim tumorima zbog njegovog agresivnog kliničkog i biološkog ponašanja. Povrat bolesti trostruko negativnih tumora javlja se rano, najčešće u prve tri godine nakon dijagnoze, i to su u većini slučajeva udaljene metastaze u parenhimne organe. U prvih 5 godina nakon operacije, udaljene metastaze se kod trostruko negativnih tumora dojke javljaju i do tri puta češće nego kod drugih podvrsta, a rizik smrti u prvih 5 godina veći je 3,2 puta. Trostruko negativni karcinom

dojke češće se pojavljuje u mlađih žena i kao intervalni tumor, a u trenutku dijagnoze u prosjeku su veći nego ostali tumori dojke i višeg su gradusa. Pazušni limfni čvorovi zahvaćeni su rano, više od 55% žena s trostruko negativnim tumorima manjim od 1 cm već je u trenutku dijagnoze, imalo metastazama zahvaćene pazušne limfne čvorove. Kod žena koje su nosioci BRCA-1 mutacija oko tri četvrtine tumora dojke koji se pojavljuju su trostruko negativni karcinomi. Trostruko negativni karcinomi dojke imaju značajno veću sklonost metastaziranja u parenhimne organe, posebno pluća i centralni nervni sistem nego u kosti.

U svrhu što većeg poznavanja prognostičkih i prediktivnih faktora ove vrste tumora kandidat se odlučuje pored standardnih prognostičkih faktora utvrditi i stepen ekspresije specifičnih biomarkera u tkivu tumora.

- **Radna hipoteza sa ciljem istraživanja**

Nakon detaljnog pregleda publikacija, definisanja problema i pravca istraživanja, kandidat mr.med.sc. dr Ivanka Rakita jasno je postavila hipotezu istraživanja: Trostruko negativni karcinom dojke ima lošiju prognozu i kraće je vrijeme do povrata bolesti u odnosu na luminal A, luminal B i HER 2 pozitivan karcinome dojke.

Kandidat u istraživanju polazi od činjenice da su veliki doprinos određivanju molekularnih i patoloških karakteristika trostruko negativnog raka dojke dala istraživanja ekspresije gena na razini mRNA pomoću cDNA mikropostroja kojim su definirani intrinzički tipovi raka dojke. Zahvaljujući tome, karakterizirane su četiri glavna molekularna tipa karcinoma dojke: bazaloidni tip (basal-like), Luminal - A, Luminal-B i HER- pozitivni.

Molekularni tipovi raka dojke jasno se razlikuju ne samo prema genskom profilu nego i prema kliničkom toku, sklonosti metastaziranju i prognozi, to jest preživljavanju bolesnica s pojedinom vrstom kao i prema osjetljivosti na hemioterapiju ili hormonoterapiju . Rezultati tih istraživanja jasno ukazuju i da ER-pozitivni i ER-negativni tumori potiču od različitih tipova normalnih ćelija unutar žljezdanog lobulusa dojke . Bazaloidni tumori koji su uvijek ER- negativni i pretežno, ali ne isključivo i HER 2-negativni (trostruko negativni) pokazuju obrazac genske ekspresije vrlo sličan bazalnim, mioepitelnim ćelijama dojke koje se nalaze u sloju ispod luminlnih ćelija, uz bazalnu membranu u normalnoj građi žljezdanog lobulusa. Između trostruko negativnih i bazaloidnih tumora postoji umjerena heterogenost u ekspresiji više specifičnih proteina (gena) kao što su prije svega bazalni markeri citokeratini .

Kako bi dokazala radnu hipotezu, kandidat mr.med.sc.dr Ivanka Rakita je jasno postavila sledeće ciljeve istraživanja:

1. Utvrditi standardne prognostičke parametre (veličina tumora, gradus tumora, limfatičku / vaskularnu invaziju i zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova) i primarni patološki stadijum bolesti.
2. Utvrditi stepen ekspresije specifičnih biomarkera u karcinomu dojke: ER (estrogeni receptor), PR (progesteronski receptor), HER 2, CK 5/6, Ki 67 i epidermalni faktor rasta (EGFR).
3. Odrediti vrijeme do povrata bolesti.
4. Utvrditi korelaciju između standardnih patohistoloških prognostičkih parametara i ekspresije specifičnih biomarkera u karcinomu dojke.
5. Utvrditi korelaciju između standardnih patohistoloških prognostičkih parametara i vremena do povrata bolesti.

6. Utvrditi korelaciju između ekspresije specifičnih biomarkera u karcinomu dojke i vremena do povrata bolesti.

- **Materijal i metod rada**

Dizajn istraživanja, faze istraživanja, pregledi, neophodne analize i metodologija rada su jasno opisani i odabrani u skladu sa važećim standardima i normama. Mjesto predloženog ispitivanja je Zavod za patologiju i Klinika za onkologiju KC B. Luka.

U retrospektivno - prospektivnoj studiji biće obuhvaćeno najmanje 200 bolesnica koje se liječe u KC B. Luka, Klinici za onkologiju, nalazi se istraživana skupina, ukupno 50 bolesnica sa trostruko negativnim karcinomom dojke i tri kontrolne skupine, svaka sa po 50 bolesnica. Jedna kontrolna skupina su bolesnice sa luminal A karcinomom dojke, druga kontrolna skupina su bolesnice s luminal B karcinomom dojke i treća skupina su bolesnice sa HER 2 pozitivnim karcinomom dojke.

Sve pacijentkinje će biti svrstane u određene grupe prema imunohistochemijskim karakteristikama primarnog tumora:

- a) luminal A (ER + i/ili PR+ i HER 2-)
- b) luminal B (ER + i/ili PR + i HER 2 +)
- c) HER 2 pozitivni (ER -, PR – i HER 2 +)
- d) basal (ER - i PR -, HER 2 -, CK 5/6+, i /ili EGFR +)
- e) neklasificiran (negativno svih pet markera)

Trostruko negativan karcinom dojke je označen sa ER -, PR - , HER 2-.

Svim pacijentima će biti određeni standardni prognostički parametri (veličina tumora, gradus tumora, limfatičku / vaskularnu invaziju i zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova) i primarni patološki stadijum bolesti. Stadiranje će biti izvršeno prema sedmoj TNM klasifikaciji iz 2010 godine .

Uzorci tumorskog tkiva dojke svih 200 bolesnica će biti fiksirani u formalinu i uklopljeni u parafin. Osim rezova za standardnu metodu bojenja od svakog tumora će biti učinjen i dodatni rez debljine 5 µm i imunohistohemijsko bojenje.

Kao materijal koristiće se:

- patohistološki nalaz bolesnica sa karcinomom dojke
- parafinski rezovi tumorskog tkiva obojeni standardnom hemalaun-eozinskom metodom
- deparafinirani rezovi tumorskog tkiva obojeni imunohistokemijski DAKO Herceptestom, te antitijelima na estrogenske (ER) i progesteronske (PgR) receptore EGFR, Ki 67. %

Imunohistohemijska analiza će biti korištena kod određivanja limfovaskularne invazije, statusa hormonskih receptora te izraženosti proteina HER-2/neu. Koristiće se slijedeća antitijela: CD 34 (DAKO, Glostrup, Danska, Mouse Anti-Human, M 7168, u razrijeđenju 1:50), ER (DAKO 1D5, Glostrup, Danska, Mouse Anti-Human, M 7047, u razrijeđenju 1:300), PgR (DAKO, Glostrup, Danska, Mouse Anti-Human, A 0098, u razrijeđenju 1:600), HercepTest™ (DAKO, Glostrup, Danska, Rabbit Anti-Human HER2/neu) koristeći standardni imunohistokemijski protokol uz manuelnu upotrebu, EGFR (DAKO M 3563, Clone H11, DAKO, Danska), Ki 67 (DAKO M 7240, Clone MIB-1, DAKO, Danska). Interpretacija rezultata će biti vršena prema standardima za svako pojedinačno antitijelo, uz upotrebu negativne i pozitivne kontrole.

Odabrane statističke metode za analizu dobijenih rezultata su adekvatne.

- **Naučni doprinos istraživanja**

Ovom studijom će se pokušati unaprijediti individualno ordinirano, ciljano liječenje koje predstavlja najvažniju perspektivu u ciljanom sistemskom liječenju raka dojke. U svakodnevnoj kliničkoj praksi odluka o načinu adjuvantnog liječenja pojedine bolesnice se donosi na temelju procjene individualnog rizika povrata bolesti. Optimalno bi bilo da se za svaku pojedinu bolesnicu terapija ordinira prema njenom individualnom profilu. Međutim, u praksi, samo vrlo mala grupa bolesnica može biti dovoljno isprofilisana na temelju kliničkih obilježja poput veličine tumora, statusa limfnih čvorova, gradusa tumora ili dobi. Utvrđivanje stepena ekspresije specifičnih biomarkera u karcinomu dojke mogao bi imati bolju dijagnostičku i prediktivnu vrijednost od do sada razvijenih, te bi mogao pružiti poboljšanje u ishodu liječenja bolesnica s ranim i uznapredovalim trostruko negativnim karcinomom dojke.

3. OCJENA I PRIJEDLOG

Na osnovu uvida u rad kandidata, priloženu dokumentaciju, biografiju kandidata i spisak objavljenih radova, zaključujemo da kandidat mr.med.sc.dr Ivanka Rakita ispunjava sve uslove za odobrenje teme za izradu doktorske disertacije u skladu sa važećim propisima, a posebno sa članom 58, Zakona o Univerzitetu i Statutom Univerziteta u Banjoj Luci. Mr.med.sc.dr Ivanka Rakita je stalno zaposlena u Klinici za onkologiju KC B. Luka i vremenom je dokazala da može samostalno učestvovati u planiranju naučnih projekata, te je zbog toga Komisija smatra kvalifikovanom za stručni i naučni rad.

Predložena tema je aktuelna, nedovoljno istražena i zanimljiva kako sa naučnog stanovišta, tako i sa stanovišta mogućnosti primjene.

Navedene metode istraživanja predstavljaju moderne i pouzdane tehnike istraživanja pomoću kojih je moguće dobiti značajne rezultate. Istraživanja u okviru predložene teme većim dijelom su nastavak rada kandidata u okviru naučno-istraživačkog rada iz oblasti onkologije.

Članovi Komisije smatraju da postoje realni uslovi da kandidat u daljem istraživanju može uspješno da realizuje postavljene zahtjeve i da dobije značajne originalne rezultate.

Prijedlog teme doktorske disertacije mr.med.sc.dr Ivanka Rakita pod nazivom "KARAKTERISTIKE TROSTRUKO NEGATIVNOG KARCINOMA DOJKE KOD OBOLJELIH U REGIJI B. LUKA" zadovoljava sve kriterije za prijavu teme doktorske disertacije.

Kandidat Ivanka Rakita, doktor medicine i magistar medicinskih nauka je, nakon opsežnog i detaljnog pregleda naučne literature, pokazala sposobnost da jasno definiše

naučni problem i ciljeve istraživanja, te da vlada dizajnom istraživanja i izborom metodologije naučno-istraživačkog rada.

Na osnovu detaljne analize Prijave doktorske disertacije, članovi Komisije upućuju pozitivnu ocjenu Nastavno-naučnom vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjaluci i Senatu Univerziteta u Banjaluci i sa zadovoljstvom predlažu da se pozitivna ocjena prihvati i odobri tema pod naslovom "KARAKTERISTIKE TROSTRUKO NEGATIVNOG KARCINOMA DOJKE KOD OBOLJELIH U REGIJI B.LUKA“, te pokrene dalji postupak izrade doktorske disertacije mr.med.sc.dr Ivanke Rakita.

POTPIS ČLANOVA KOMISIJE

Prof.dr Branislava Jakovljević

Prof.dr Darjana Jovanović

Prof. dr Radoslav Gajanin

Banja Luka, 5.12.2012. godine