

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1103

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P3-0289
Naslov programa	Značilnosti malignih neoplazem, pomembne za diagnozo ter napoved poteka bolezni in izida zdravljenja
Vodja programa	8616 Matej Bračko
Obseg raziskovalnih ur	30.600
Cenovni razred	C
Trajanje programa	07.2004 - 12.2008
Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)	302 ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA 312 Univerzitetni klinični center Ljubljana

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa¹

Čeprav sodobna diagnostika neoplastičnih in preneoplastičnih procesov še vedno temelji v prvi vrsti na mikroskopskem pregledu rutinsko obarvanih histoloških oziroma citoloških preparatov, s katerim ugotavljamo njihovo morfologijo, so se temu v zadnjem času pridružile številne sodobne preiskovalne metode, s katerimi natančneje opredelimo fenotip in genetske lastnosti teh procesov. Mednje sodijo imunohistokemijske oz. imunocitokemijske metode, molekularnobiološke in molekularnogenetske metode ter pretočna in slikovna citometrija. Delo naše programske skupine je bilo usmerjeno v raziskovanje pomena in ovrednotenje uporabnosti teh metod pri diagnozi, napovedi poteka bolezni ter načrtovanju in napovedi izida zdravljenja na nekaterih izbranih področjih onkologije, predvsem pri tumorjih dojke, ščitnice in mehkih tkiv ter pri limfomih in levkemijah, s slikovno citometrijo pa smo raziskovali tudi t.i. z malignomi povezane spremembe (MAC, malignancy associated changes), ki se naj bi pojavljale v normalnih celicah bolnikov z rakom.

Dojka

Napovedni pomen DNA ploidije in deleža celic v S-fazi (SPF) smo proučili na vzorcih tumorjev, pridobljenih s tankoigelnno biopsijo pri 770 bolnicah z rakom dojke. Dodatne spremenljivke, ki smo jih vključili v analizo, so bile še starost bolnic, velikost, histološki tip in gradus tumorja ter prizadetost pazdušnih bezgavk, analizirali pa smo specifično preživetje, preživetje brez ponovitve bolezni in preživetje po ponovitvi bolezni. DNA ploidija in SPF sta bila pomembno povezana s prizadetostjo bezgavk, velikostjo, tipom in predvsem s histološkim gradusom tumorja. V

univariatni analizi sta bila tako ploidijska kot SPF povezana s preživetjem, v multivariatni pa je neodvisen pomen ohranil le SPF. Na specifično preživetje in preživetje brez ponovitve bolezni so neodvisno vplivali status bezgavk, histološki gradus, SPF in velikost tumorja, na preživetje po ponovitvi bolezni pa mesto ponovitve, SPF, histološki gradus, interval do ponovitve in starost bolnic. Z raziskavo smo ugotovili, da je mogoče DNA ploidijsko in SPF razmeroma enostavno rutinsko določiti na materialu, dobljenem s tankoigelnimi biopsijami karcinoma dojke. Rezultati študije, ki predstavlja – tudi v svetovnem merilu – doslej največjo raziskavo pomena citometrične analize aspiratov dojke, bodo v klinični praksi pripomogli k boljšemu načrtovanju zdravljenja in sledenja bolnic z rakom dojke, še zlasti tistih, zdravljenih s predoperativno kemoterapijo.

Natančno in pravilno določanje statusa HER2 v karcinomu dojke je ključnega pomena za optimalen izbor bolnic, ki bodo zdravljene z biološkim zdravilom trastuzumabom. Status HER2 je mogoče določiti bodisi z imunohistokemijo (IHK) ali s fluorescentno hibridizacijo in situ (FISH). vsaka od teh metod ima svoje prednosti in pomanjkljivosti, obe pa sta razmeroma dragi. Na oddelku za patologijo OI smo med prvimi v svetu v rutinsko določanje statusa HER2 uvedli tehnologijo tkivnih mrež. Za to smo se odločili, ko je pilotska študija pokazala odlično skladnost rezultatov, dobljenih na celotni tkivni rezini in na vzorcih, vključenih v tkivno mrežo. Naša analiza več kot 1000 vzorcev je pokazala, da je ta pristop zanesljiv in uporaben v vsakdanji klinični praksi pri približno 80% tumorjev, stroški porabljenih reagentov pa se zmanjšajo za okrog 75%, kar omogoča, da pri vsaki bolnici opravimo tako IHK kot FISH preiskavo in se s tem izognemo morebitnim lažno negativnim rezultatom posamezne metode. Z uvedbo te tehnologije smo tako večini slovenskih bolnic z rakom dojke omogočili zanesljivejšo določitev statusa HER2 in s tem ustreznejše zdravljenje. [COBISS 588155]).

Korelacijo med statusom HER2, ki je bil določen z imunohistokemijo in FISH, in klasičnimi napovednimi dejavniki smo analizirali na skupini 1519 invazivnih karcinoma dojke. V univariatni analizi je pozitiven status HER2 koreliral z nižjo starostjo, višjim gradusom, prisotnostjo limfovaskularne invazije, prizadetostjo regionalnih bezgavk in negativnimi estrogenskimi ali progesteronskimi receptorji. V multivariatni analizi so bili nižja starost, negativni estrogenski receptorji, visok histološki gradus in prisotnost limfovaskularne invazije neodvisni napovedovalci statusa HER2. Medtem ko je bilo med ER-pozitivnimi tumorji gradusa 1 HER-pozitivnih manj kot 1% tumorjev, je bil ta delež med ER-negativnimi tumorji gradusa 3 s prisotnostjo limfovaskularne invazije več kot 50%. Povezava statusa HER2 s prisotnostjo limfovaskularne invazije doslej še ni bila opisana [COBISS 600443].

Čeprav je že nekaj časa znano, da je delež HER2-pozitivnih tumorjev med dobro diferenciranimi karcinomi dojke (gradus 1) razmeroma majhen, ta delež doslej ni bil natančneje določen. V analizi, ki je zajela več kot 1100 dobro diferenciranih karcinoma dojke, zbranih v šestih ameriških centrih in na Onkološkem inštitutu Ljubljana, se je izkazalo, da ta delež v med institucijami pa variira od 0% do 2.6%, v povprečju pa znaša 1.6%. Ker je ta delež podoben deležu lažno negativnih oziroma lažno pozitivnih izvidov, do katerih prihaja pri uporabi rutinskih preiskovalnih metod, rezultati študije sugerirajo, da rutinsko določanje HER2 pri dobro diferenciranih karcinomu dojke ni nujno potrebno. Spoznanje je pomembno, saj bo imelo za posledico opustitev nepotrebnih, a razmeroma dragih preiskav. [COBISS 598651]

Pri 413 bolnicah z invazivnim karcinomom dojke, pri katerih je bila narejena biopsija varovalne bezgavke, smo analizirali rezultate intraoperativnega citološkega pregleda. Definitivni histološki pregled je pri 159 bolnicah (38.5%) v bezgavkah pokazal metastatske depozite: pri 69 (16.7%) je šlo za makrometastaze, pri 57 (13.8%) za mikrometastaze, pri 33 (8%) pa za izolirane tumorske celice (ITC). Z intraoperativnim citološkim pregledom smo odkrili 54/69 makrometastaz in 4/57 mikrometastaz; preiskava je dala "napačno pozitiven" rezultat pri 2/254 bolnic brez histološko potrjenih metastaz. Te ugotovitve kažejo, da je mogoče s pregledom

odtisa varovalnih bezgavk z visoko zanesljivostjo napovedati negativen status varovalnih bezgavk (specifičnost 99.2%). Čeprav je celotna senzitivnost preiskave razmeroma nizka (36.5%), z njo odkrijemo večino (77%) makrometastaz in tako tem bolnicam prihranimo dodatno operacijo, saj jim vse pazdušne bezgavke lahko odstranimo že pri prvi operaciji [COBISS 20190169].

Opisali smo 9 primerov bazaloidnega karcinoma dojke, nenavadne in redke neoplazme, grajene iz celic, podobnih celicam adenoidno-cističnega karcinoma, za katero se zdi, da predstavlja posebno morfološko, verjetno pa tudi klinično entiteto, ki je agresivnejša od adenoidno-cističnega karcinoma [COBISS 553083].

Sodelovali smo tudi v pomembni in odmevni mednarodni raziskavi, katere namen je bil na mešani skupini bolnic z rakom dojke iz različnih centrov potrditi napovedni pomen 76-genskega podpisa primarnega tumorja, ki so ga l. 2003 prvič prikazali raziskovalci iz Rotterdama. V skupini 180 bolnic, med katerimi so bile tudi bolnice z Onkološkega inštituta, je ta genski podpis z razmeroma visoko zanesljivostjo identificiral bolnice, pri katerih so se kasneje pojavili oddaljeni zasevki, in to tudi ob hkratnem upoštevanju tradicionalnih napovednih dejavnikov. 76-genski podpis se je izkazal za močan napovedni dejavnik tudi v podskupinah ER-pozitivnih tumorjev, pre- in postmenopavzalnih bolnic in pri tumorjih velikosti do 2 cm. Rezultati raziskave torej potrjujejo izsledke prvotne študije, v katero so bile zajete le bolnice iz Rotterdama, in kažejo, da bi lahko bila analiza 76-genskega podpisa uporabna tudi v vsakdanji klinični praksi [COBISS 314491].

Ščitnica

Ekspresijo E-kadherina smo proučevali z imunohistokemično metodo v parafinskih vzorcih tumorjev 54 bolnikov z lokaliziranim folikularnim karcinomom ščitnice, ki so bili v povprečju sledeni več kot 7 let. Znižano ekspresijo (tj., ekspresijo v manj kot 90% tumorskih celic) smo ugotovili v 15 tumorjih; signifikantno je bila povezana s široko invazivnim načinom rasti, insularno morfologijo in slabšo diferenciacijo tumorjev. Pomembnih povezav s spolom in starostjo bolnikov ter velikostjo tumorja ni bilo. V univariatni analizi so se za pomembne negativne dejavnike preživetja brez oddaljenih metastaz izkazali moški spol, široka invazivnost, slabša stopnja diferenciacije in znižana ekspresija E-kadherina. V multivariatni analizi sta neodvisno signifikantno napovedno vrednost ohranila le invazivnost tumorja in ekspresija E-kadherina. Ti rezultati kažejo, da je zlasti v skupini široko invazivnih folikularnih karcinomov ekspresija E-kadherina uporaben napovedni dejavnik in bo v pomoč pri sledenju bolnikov s to razmeroma redko vrsto raka. [COBISS 257915]

Mehka tkiva

Na osnovi lastnih izkušenj smo analizirali probleme pri citološkem diagnosticiranju drobnoceličnih tumorjev otroške dobe iz vzorcev tankoigelne aspiracijske biopsije. Retrospektivna analiza je pokazala, da se je - predvsem z uporabo imunocitokemije in z boljšim poznavanjem morfologije entitet - zanesljivost diagnostike v zadnjem desetletju izboljšala. Pravilna specifična diagnoza je bila v obdobju 1994-2003, odvisno od vrste tumorja, postavljena v 75-90%, v prejšnjem desetletju pa je bila zanesljivost nižja za 10-40%. Analiza morfologije in imunocitokemije drobnoceličnih tumorjev je pokazala variacije znotraj vsake entitete. V analizi smo identificirali morfološke in imunocitokemične variante posameznih entitet, kar bo nedvomno prispevalo k nadaljnemu izboljšanju diagnostike s pomočjo tankoigelne aspiracijske biopsije. Podatki o zanesljivosti citopatološke diagnoze pri drobnoceličnih tumorjih otroške dobe so izrednega pomena za pediatre, ki na osnovi te preiskave zdravijo otroke. [COBISS 569211]

Z metodo RT-PCR smo analizirali vzorce tumorjev 37 slovenskih in 14 nizozemskih bolnikov s sinovijskim sarkomom. RNA je bilo mogoče izolirati v 50 primerih, himerične transkripte SYT-SSX, ki so značilni za sinovijski sarkom, pa smo dokazati v

47 tumorjih (94%). Tip himeričnega transkripta ni bil povezan s histološkim podtipom tumorja, prav tako ne z nobeno od drugih proučevanih morfoloških ali kliničnih značilnosti. Povezave med tipom transkripta in potekom bolezni, o kateri so poročali nekateri avtorji, v naši skupini nismo potrdili. Medtem ko so pri nizozemskih bolnikih – podobno kot v prej objavljenih študijah, v katerih so prevladovali bolniki iz Zahodne Evrope in Severne Amerike – prevladovali tumorji s transkriptom SYT-SSX1, je bilo med slovenskimi bolniki več tumorjev s transkriptom SYT-SSX2; razlika je bila statistično značilna. Nepričakovano velik (78%) je bil med slovenskimi bolniki predvsem delež bifaznih tumorjev s transkriptom SYT-SSX2 – ta delež je pri bifaznih sinovijskih sarkomih v drugih tujih študijah variiral od 5 do 33%. Rezultati naše raziskave kažejo, da tipi himeričnega transkripta in razne klinične in morfološke značilnosti sinovijskega sarkoma niso povezani tako enostavno, kot se je sprva zdelo, kažejo pa tudi, da v pogostosti različnih transkriptov najverjetneje obstajajo razlike med geografsko ločenimi populacijami. [COBISS 3093786]

Limfomi in levkemije

Pri folikularnem limfomu (FL), razmeroma pogostem malignem tumorju celic germinalnega centra, poznamo le malo dejavnikov, ki bi napovedovali izid bolezni; med njimi veljata za najboljša t. i. mednarodni prognostični indeks (international prognostic index, IPI) in t.i. mednarodni prognostični indeks za folikularni limfom (follicular lymphoma international prognostic index, FLIPI). V študiji, ki je zajela 73 bolnikov s FL, smo proučevali, ali vpliva na izid bolezni stopnja diferenciacije tumorskih celic v smeri celic germinalnega centra, ocenjena na osnovi njihovega imunofenotipa. V ta namen smo v tumorjih z imunohistokemično metodo semikvantitativno ocenjevali ekspresijo CD75, CD20, PU.1, Oct-2, CD27, CD10, Bcl-6 in Bcl-2. Izkazalo se je, da z višjim tumorskim gradusom ekspresija večine teh označevalcev (Bcl-2, PU.1, CD75, CD20, CD79a in Bcl-2) upada, ekspresija Oct-2 pa narašča. Univariatna analiza je pokazala, da višji nivo ekspresije PU.1, CD75 in CD20 statistično pomembno korelira z ugodnejšim izidom bolezni. Coxova multivariatna analiza je pokazala, da izid bolezni bolje napove FLIPI kot IPI. Če v multivariatni model vključimo IPI, ohranita neodvisni napovedni pomen tako ekspresija PU.1 kot ekspresija CD75, če pa vanj vključimo FLIPI, ostane edini dodatni neodvisni napovedni dejavnik ekspresija PU.1. Naše študije so prve v svetu, ki so dokazale, da poleg FLIPI pri folikularnem limfomu obstajajo še dodatni napovedni dejavniki (ekspresija PU.1 in Bcl-6) s potencialno klinično uporabnostjo. [COBISS 314491]

Glavna ovira za uspešno pretočnicometrično imunofenotipizacijo (PCIF) vzorcev, dobljenih s tankoigelnno biopsijo bezgavk, je majhno število celic v vzorcu, do dodatne izgube celic pa pride še med pripravo vzorca za analizo. Razvili smo lastno modifikacijo standardne metode za pripravo vzorcev za PCIF, s katero smo delež uporabnih vzorcev – ob uporabi trobarvne imunofentipizacije zvišali s 36% na 76%, dodatno pa smo ga zvišali še z uporabo štiribarvne imunofenotipizacije. [COBISS 19092697, 440699]

Razlikovanje med reaktivnimi procesi bezgavk in limfomi je zgolj na osnovi mikroskopskega pregleda vzorcev, dobljenih s tankoigelnno aspiracijsko biopsijo pogosto težavno, zato si pomagamo z dodatnimi preiskavami, in sicer PCIF in polimerazno verižno reakcijo (PCR) za dokaz monoklonalnosti. Rezultati naših raziskav kažejo, da je pri diagnostiki B-celičnih limfomov PCIF uporabnejša, saj je bolj senzitivna kot PCR; slednja je potrebna le v primerih, ko s PCIF lahkih verig ne prikažemo ali pa je barvanje nespecifično. Za zanesljivo diagnostiko T-celičnih limfomov pa je treba uporabljati obe metodi.

Antigen CD52 je prisoten v večini normalnih in neoplastičnih B in T limfatičnih celic, protitelo proti temu antigenu (alemtuzumab) pa se je izkazalo za uspešno pri zdravljenju B- in T-celičnih kroničnih levkemij. Nivo ekspresije tega antigena smo zato analizirali s semikvantitativno PCIF v različnih tipih limfomov. Naši rezultati kažejo, da je ekspresija CD52 v povprečju visoka pri kronični limfatični levkemiji,

limfomu marginalne cone, difuznem velikoceličnem limfomu in T-celičnih limfomih, nižja pa pri folikularnem limfomu in limfomu plaščnih celic, vendar znotraj posameznih tipov obstajajo precejšnje variacije. [COBISS 608123]

Metod, ki bi omogočale hitro, specifično in senzitivno kvantifikacijo ekspresije mRNA za trombocitni glikoprotein IIIa, ni bilo na voljo; doslej opisane so zamudne, saj je potrebna separacija vsakega vzorca z gelsko elektroforezo, ki ji sledi označevanje z etidijevim bromidom ali izotopi. Razvili smo novo metodo, ki temelji na verižni polimerizaciji in uporablja dve fluorescenčno označeni sondi, ki odkrijeta polimorfno mesto v nukleotidni sekvenci GPIIIa, in sondo, specifično za hišni gen 18SrRNA, s katero standardiziramo količino dodane cDNA. Novi test omogoča hitro kvantifikacijo alelov HPA-1a in HPA-1b, ki je potrebna za določitev nivoja ekspresije GPIIIa v trombocitih. Nivo ekspresije v normalnih trombocitih lahko služi kot kalibrator nivoja ekspresije GPIIIa med normalno in maligno megakariopoezo. Test, ki je visoko senzitivni (amplifikacija je mogoče detektirati že pri 5 ng cDNA), reproducibilni in zanesljiv, bo mogoče uporabljati za določanje različnih stadijev megakariopoeze, v raziskavah funkcijsko okvarjenih trombocitov in v analizah genske ekspresije v procesu normalne in neoplastične megakariopoeze. [COBISS 24179417]

Na področju hematologije smo vpeljali, razvili ali ustrezno modificirali številne metode, ki zagotavljajo temeljito obravnavo bolnika in so obenem tudi finančno čim bolj racionalne. Nove metode smo razvili pri metodah kvantitativne PCR in FISH, kar smo tudi objavili. Razvili smo tudi algoritme za stopenjski dagnostični pristop pri posameznih diagnozah, ki nam je omogočil, da smo v obdobju zadnjih petih let odkrili kar nekaj v svetovnem merilu novih, zanimivih primerov, ki smo jih tudi publicirali. Obenem pa nenehno primerjamo naše rezultate s tistimi, ki jih navajajo različne tuje študije. S tem po eni strani preverjamo kakovost svojega raziskovalnega dela, po drugi strani pa odkrivamo trende, ki odstopajo od drugih in so specifični za naše okolje (npr. bistveno manjša incidenca kronične mieloične levkemije pri slovenskem prebivalstvu). Raziskovalno delo smo v tem obdobju posvečali tudi novim terapevtskim možnostim zlasti pri obravnavi tistih bolnikov, pri katerih so bili standardni postopki neučinkoviti. Tako smo intenzivno raziskovali možnost zdravljenja bolnikov z APL in plazmocitomom z arzenovim trioksidom. Medtem ko je zdravljenje APL z arzenovim trioksidom že dodobra uveljavljeno, je pri zdravljenju plazmocitoma razkorak med rezultati, dobljenimi *in vitro*, in tistimi *in vivo* velikanski. Ker gre za zaenkrat neozdravljivo bolezen, je potreba po novih raziskavah toliko večja. Medtem ko večina raziskav poteka na plazmocitomskih celičnih linijah, smo se mi osredotočili na realne vzorce kostnega mozga bolnikov s plazmocitomom. Raziskovali smo, katera od metod za določitev apoptoze je najprimernejša, glede na to, da je učinkovanje arzenovega trioksida predvsem apoptotično. Prav tako smo raziskovali metabolizem arzenovega trioksida in njegove metabolne produkte, in sicer neposredno pri bolnikih, ki smo jih zdravili, kot tudi v celičnih kulturah kostnega mozga.

MAC

Z malignomi povezane spremembe ali t.i. MAC (angl. malignancy associated changes), so subtilne morfološke spremembe v jedrih normalnih celic, ki se nahajajo blizu tumorja in tudi v bolj oddaljenih tkivih. Zaznamo jih s slikovno analizo strukture jedrne DNA. V raziskavi, ki je zajela 107 bolnikov z rakom pljuč in 100 bolnic z rakom dojke ter enako število zdravih kontrolnih oseb, smo proučevali te spremembe v celicah bukalne sluznice. Brise, odvzete preiskovancem, smo analizirali z avtomatiziranim citometrom, ki je v vsakem vzorcu izračunal 128 jedrnih značilnik za najmanj 500 celic. Z uporabo večrazsežnih Gaussovih funkcij za opis gostote verjetnosti razredov smo izdelali razpoznavalnik, ga naučili in preizkusili njegovo sposobnost, da loči bolnike z rakom od zdravih preiskovancev, ter sposobnost, da loči bolnike z rakom pljuč od bolnikov z rakom dojke. Raziskava je pokazala, da tako pljučni rak kot rak dojke v jedrih celic bukalne sluznice inducirata spremembe v smislu MAC. Razločevalnik je te spremembe pravilno zaznal pri več kot 80% bolnikov

z rakom pljuč ali dojke. Ugotovili smo, da se pojav MAC, ki jih povzroča karcinom pljuč, ne razlikuje bistveno od pojava MAC, ki jih povzroča karcinom dojke, prav tako pa ta pojav ni odvisen od podtipa, stadija in velikosti primarnega tumorja. Prisotnost MAC v celicah bukalne sluznice bolnikov z rakom predstavlja potencialno osnovo za razvoj novega neinvazivnega testa za zgodnjo detekcijo raka. [COBISS 272507]

Za detekcijo MAC v celičnih vzorcih so potrebne računalniške metode, ki analizirajo številne jedrne značilke, potreben pa je tudi način optimalne priprave vzorca, ki omogoča, da se celična jedra v preparatu ne prekrivajo. Raziskovalci naše skupine so sodelovali pri razvoju računalniških metod za detekcijo MAC in pri razvoju filtrirnih naprav, potrebnih za pripravo materiala; oba postopka sta patentirana v ZDA. [COBISS 515451, 458363]

3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev²

Cilji, zastavljeni ob pričetku programa, so bili v veliki večini realizirani.

V obdobju 2004-2008 so bili člani programske skupine avtorji ali soavtorji 76 znanstvenih člankov, objavljenih v revijah, ki jih indeksira SCI, od tega 18 v prvi četrtini revij ustrezne vsebinske kategorije.

Člani programske skupine so bili v obdobju 2004-2008 mentorji pri osmih doktoratih znanosti in enem magisteriju.

Člani programske skupine so organizirali dve znanstveni srečanja:

- 20. mednarodno srečanje Jadranske zveze patologov - Adratic Society of Pathology (Strunjan, 25.-26-6-2005) in
- 3. kongres Združenja hematologov Slovenije (Podčetrtek 11.-12. 4. 2008),

jima predsedovali in uredili zbornike prispevkov.

4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa³

--

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁴

		Znanstveni rezultat	
1.	Naslov	SLO	Delež celic v S-fazi, določen na tankoigelnih aspiratih, je neodvisen napovedni dejavnik pri raku dojke
		ANG	S-phase fraction determined on fine needle aspirates is an independent prognostic factor in breast cancer
	Opis	SLO	Napovedni pomen DNA ploidije in deleža celic v S-fazi (SPF) smo proučili na vzorcih tumorjev, dobljenih s tankoigelno biopsijo pri 770 bolnicah z rakom dojke, ki so bile v povprečju sledene 90 mesecev. Na specifično preživetje so neodvisno vplivali status bezgavk, gradus, SPF in velikost tumorja, na preživetje brez ponovitve bolezni pa status bezgavk, histološki gradus in SPF. Rezultati študije bodo v klinični praksi pripomogli k boljšemu načrtovanju zdravljenja in sledenja bolnic z rakom dojke, še zlasti tistih, zdravljenih s predoperativno kemoterapijo.
		ANG	The prognostic significance of DNA ploidy and SPF, determined on fine needle aspiration (FNA) samples, was analysed in 770 breast cancer patients. Independent prognostic variables for overall survival were node status, histological grade, SPF and tumour size. Node status, histological grade and SPF were independent predictors of disease-free survival. The results of the

		study will be of help in the planning of treatment and follow-up of breast cancer patients, in particular in neoadjuvant setting and for patients not amenable for surgical treatment, when histological grade cannot be assessed.
	Objavljeno v	GAZIČ B, PIŽEM J, BRAČKO M, ČUFER T, BORŠTNAR S, POHAR-MARINŠEK Ž, US-KRAŠOVEC M. S-phase fraction determined on fine needle aspirates is an independent prognostic factor in breast cancer : a multivariate study of 770 patients. <i>Cytopathology</i> , 2008; 19: 294-302. JCR IF (2007): 1.222,
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	678011
2.	Naslov	<i>SLO</i> HER2 v dobro diferenciranem raku dojke – je testiranje potrebno? <i>ANG</i> HER2 in well differentiated breast cancer: is testing necessary?
	Opis	<i>SLO</i> V analizi več kot 1100 dobro diferenciranih karcinomov dojke, zbranih v šestih ameriških centrih in na OI Ljubljana, se je izkazalo, da delež HER2 pozitivnih tumorjev med institucijami variira od 0% do 2.6%, v povprečju pa znaša 1.6%. Ker je ta delež podoben deležu lažno negativnih oziroma lažno pozitivnih izvidov, do katerih prihaja pri uporabi rutinskih preiskovalnih metod, rezultati študije sugerirajo, da rutinsko določanje HER2 pri dobro diferenciranih karcinomi dojke ni nujno potrebno. Spoznanje je pomembno, saj bo imelo za posledico opustitev nepotrebnih, a razmeroma dragih preiskav. <i>ANG</i> We analyzed the frequency of HER2 positivity among 1,162 cases of well-differentiated breast cancer from 6 major breast centers in the US and from the Institute of Oncology Ljubljana. Well-differentiated breast cancers were HER2 positive in 1.6%. Given the low rate of well differentiated HER2 positive tumors, falling within the range reported for false negative IHC tests, HER2 testing should not be considered a standard of care for all patients with well-differentiated breast cancer. These findings are important as they should lead to reduction of unnecessary but relatively expensive testing.
	Objavljeno v	HAINES GK, FRKOVIČ-GRAZIO S, BRAČKO M et al. HER2 in well differentiated breast cancer : is testing necessary? <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2008; 112: 551-556, JCR IF (2007): 4.453
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	598651
3.	Naslov	<i>SLO</i> Napovedni pomen ekspresije E-kadherina v folikularnem karcinomu ščitnice <i>ANG</i> Prognostic value of E-cadherin expression in thyroid follicular carcinoma.
	Opis	<i>SLO</i> Ekspresijo E-kadherina smo proučevali v 54 folikularnih karcinomi. Znižana ekspresija je bila povezana s široko invazivno rastjo, insularno morfologijo in slabšo diferenciacijo tumorjev. Za pomembne negativne dejavnike preživetja brez oddaljenih metastaz so se izkazali moški spol, široka invazivnost, slabša stopnja diferenciacije in znižana ekspresija E-kadherina. V multivariatni analizi sta neodvisno napovedno vrednost ohranila le invazivnost tumorja in ekspresija E-kadherina. Zlasti v skupini široko invazivnih folikularnih karcinomov je ekspresija E-kadherina uporaben napovedni dejavnik. <i>ANG</i> E-cadherin expression was assessed in 54 follicular carcinomas. Reduced expression was associated with widely invasive growth, insular morphology and lesser degree of differentiation. Metastasis-free survival was significantly worse in male patients, widely invasive and poorly differentiated tumours and tumours showing reduced E-cadherin expression. In multivariate analysis, the degree of invasiveness and E-cadherin expression were the only independent prognostic factors. E-cadherin expression could be used as a prognostic marker in widely invasive follicular carcinomas of the thyroid.
	Objavljeno v	BRECELJ E, FRKOVIČ-GRAZIO S, AUERSPERG M, BRAČKO M. Prognostic value of E-cadherin expression in thyroid follicular carcinoma. <i>Eur J Surg Oncol</i> 2005; 31: 544-548. JCR IF: 3.184
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	257915
4.	Naslov	<i>SLO</i> Težave v diagnostiki drobnoceličnih tumorjev otroške dobe iz vzorcev tankoigelne aspiracijske biopsije Difficulties in diagnosing small round cell tumours of childhood from fine

		ANG	needle aspiration cytology samples
Opis		SLO	V vabljenem preglednem članku smo na osnovi lastnih izkušenj analizirali probleme pri diagnosticiranju drobnoceličnih tumorjev otroške dobe iz vzorcev tankoigelne aspiracijske biopsije. Retrospektivna analiza je pokazala, da se je zanesljivost diagnostike v zadnjem desetletju izboljšala. Pravilna specifična diagnoza je bila v obdobju 1994-2003 postavljena v 75-90%, v prejšnjem desetletju pa je bila zanesljivost nižja za 10-40%. V analizi smo identificirali variante posameznih entitet, kar bo nedvomno prispevalo k nadaljnemu izboljšanju diagnostike s pomočjo tankoigelne aspiracijske biopsije.
		ANG	In this invited review article we analyzed the problematic areas in diagnosing small round cell tumours of childhood from fine needle aspiration cytology (FNA) samples. A retrospective analysis showed that the accuracy of diagnosis by FNA increased. In the period 1994-2003, correct specific diagnosis was obtained in 75-90%, whereas this proportion was lower by 10-40% in the previous decade. The analysis identified several morphological and immunohistochemical variants within the entities, which should lead to improvement of the diagnostic accuracy of the FNA examination.
Objavljeno v	POHAR-MARINŠEK Ž. Difficulties in diagnosing small round cell tumours of childhood from fine needle aspiration cytology samples. <i>Cytopathology</i> 2008; 19: 67-79. JCR IF (2007): 1.222		
Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek		
COBISS.SI-ID	569211		
5. Naslov		SLO	Napovedni pomen PU.1 pri folikularnem limfomu
		ANG	Prognostic significance of PU.1 in follicular lymphoma
Opis		SLO	Pri folikularnem limfomu (FL) poznamo le malo napovednih dejavnikov, najpomembnejši je t.i. FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index). V skupini 73 FL smo proučevali ekspresijo označevalcev germinalnega centra (GC) - PU.1, CD75, CD20, Bcl-6, in CD10 in ugotovili, da je povezana z izidom bolezni. Med nivojem ekspresije teh označevalcev in preživetjem brez ponovitve bolezni obstaja pozitivna kvantitativna povezava tudi če bolnike stratificiramo glede na vrednost FLIPI.
		ANG	Very few prognostic factors are known in follicular lymphoma (FL). The FL International Prognostic Index (FLIPI) is the most important predictor of clinical outcome. Samples from 73 patients with FL were evaluated for expression of germinal centre (GC) markers. The level of GC differentiation, as determined by the levels of PU.1, CD75, CD20, Bcl-6, and CD10 expression, had an association with outcome. There was a quantitative positive association between high level of expression of GC antigens and longer overall and progression-free survival even when data were stratified by the FLIPI score.
Objavljeno v	TORLAKOVIĆ E, BILALOVIĆ N, GOLOUH R, ZIDAR A, ANGEL, S. Prognostic significance of PU.1 in follicular lymphoma. <i>J Pathol</i> 2006; 209: 352-359. JCR IF: 5.759,		
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
COBISS.SI-ID	436347		

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine⁵

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Uporabnost tehnologije tkivnih mrež pri rutinskem določanju statusa HER2 v karcinomih dojke
		ANG	Tissue microarrays for routine diagnostic assessment of HER2 status in breast carcinoma
	Opis	SLO	Na oddelku za patologijo OI smo med prvimi v svetu v rutinsko določanje statusa HER2 uvedli tehnologijo tkivnih mrež. Naša analiza več kot 1000 vzorcev je pokazala, da je ta pristop uporaben v vsakdanji klinični praksi pri približno 80% tumorjev, stroški porabljenih reagentov pa se zmanjšajo za okrog 75%, kar omogoča, da pri vsaki bolnici opravimo tako IHK kot FISH preiskavo in se s tem izognemo morebitnim lažno negativnim rezultatom. Z uvedbo te tehnologije smo tako večini slovenskih bolnic z rakom dojke

		omogočili zanesljivejšo določitev statusa HER2 in s tem ustrežnejše zdravljenje.
	ANG	The use of tissue microarray (TMA) technology may substantially reduce the costs of HER2 determination in breast cancer. We were among the first to introduce the TMA technique in routine work. Analysis of more than 1000 samples showed that HER2 status can be accurately assessed on TMAs in approximately 80% of cases. The costs of the necessary reagents were reduced by 75%. TMA approach makes parallel testing of each tumor by IHC and FISH affordable, thus allowing better characterization of HER2 status and, consequentially, more appropriate treatment of breast cancer patients.
Šifra		F.17 Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso
Objavljeno v		DREV P, FRKOVIĆ-GRAZIO S, BRAČKO, M. Tissue microarrays for routine diagnostic assessment of HER2 status in breast carcinoma. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2008; 16: 179-184. JCR IF (2007): 1.474
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		588155
2.	Naslov	SLO Z malignomi povezane spremembe v epitelijskih celicah ustne sluznice: potencialni test za odkrivanje raka
		ANG Malignancy associated changes in epithelial cells of buccal mucosa: a potential cancer detection test
	Opis	SLO Z malignomi povezane spremembe (MAC) zaznamo jih s slikovno analizo strukture jedrne DNA. V raziskavi bolnikov z rakom pljuč in z rakom dojke ter zdravih kontrolnih oseb, smo proučevali te spremembe v celicah bukalne sluznice. Tako pljučni rak kot rak dojke v jedrih celic bukalne sluznice inducirata MAC, ki jih razločevalnik pravilno zazna v več kot 80%. MAC pri karcinomu pljuč se ne razlikujejo bistveno od MAC pri karcinomu dojke. Prisotnost MAC v celicah bukalne sluznice bolnikov z rakom predstavlja potencialno osnovo za razvoj novega neinvazivnega testa za zgodnjo detekcijo raka.
		ANG We analyzed malignancy associated changes (MACs) in normal buccal mucosa cells of lung and breast cancer patients and their relationship to tumor subtype, stage and size. The study showed that lung and breast cancer induce MACs in normal buccal mucosa cells. The classifiers based on the selected nuclear features correctly recognized >80% of lung and breast cancer cases. The results indicate that MAC detection is not dependent on the tumor subtype, stage or size. The presence of MACs in buccal mucosa cells offers the potential for developing a new noninvasive cancer screening test.
	Šifra	F.21 Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
	Objavljeno v	US-KRAŠOVEC M, ERŽEN, J, ŽGANEC M, FLEŽAR M, LAVRENČAK J, GARNER DM, DOUDKINE A, PALČIČ B. Malignancy associated changes in epithelial cells of buccal mucosa : a potential cancer detection test. Anal Quant Cytol Histol 2005; 27: 254-262. JCR IF: 0.616
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	272507
3.	Naslov	SLO Priprava materiala in računalniška obdelava vzorcev, odvzetih za analizo z malignomi povezanih sprememb
		ANG Computerized methods and systems related to the detection of malignancy-associated changes (MAC) to detect cancer
	Opis	SLO Za detekcijo z malignomi povezanih sprememb (MAC) v celičnih vzorcih so potrebne računalniške metode, ki analizirajo številne jedrne značilke, potreben pa je tudi način optimalne priprave vzorca, ki omogoča, da se celična jedra v preparatu ne prekrivajo. Raziskovalci naše skupine so sodelovali pri razvoju računalniških metod za detekcijo MAC in pri razvoju filtrirnih naprav, potrebnih za pripravo materiala; oba postopka sta patentirana v ZDA.
		ANG Special computerized methods and systems are required for detection of malignancy associated changes (MAC). In addition, special filter devices for depositing cytologic material in the cytometer are necessary. Two members of our research programme group were involved in the development of these methods, systems and devices which are now patented in the USA.

	Šifra	F.32	Mednarodni patent
	Objavljeno v	Macaulay CE et al. Computerized methods and systems related to the detection of malignancy-associated changes (MAC) to detect cancer : United States Patent No. US 7,274,809 B2, 2007 Ferguson GW et al. Filter devices for depositing material and density gradients of material from sample suspension : United States Patent No. US 7,211,225 B2, 2007	
	Tipologija	2.24	Patent
	COBISS.SI-ID	458363515451	
4.	Naslov	SLO	Kvantitativna metoda za določanje ekspresije gena za trombocitni protein IIIa
		ANG	Real-time quantitative PCR assay for analysis of platelet glycoprotein IIIa gene expression
	Opis	SLO	Razvili smo novo metodo za določanje ekspresije gena za trombocitni glikoprotein GPIIIa, ki temelji na verižni polimerizaciji in uporablja dve fluorescenčno označeni sondi, ki odkrijeta polimorfno mesto v nukleotidni sekvenci GPIIIa. Novi test omogoča hitro kvantifikacijo alelov HPA-1a in HPA-1b, ki je potrebna za določitev nivoja ekspresije GPIIIa v trombocitih. Test bo mogoče uporabljati za določanje različnih stadijev megakariopoeze, v raziskavah funkcijsko okvarjenih trombocitov in v analizah genske ekspresije v procesu normalne in neoplastične megakariopoeze.
		ANG	A quantitative detection assay for analysis of platelet glycoprotein GPIIIa gene expression was developed. The assay uses two fluorescently labeled TaqMan MGB probes to detect the polymorphic site in GPIIIa nucleotide sequence, leading to antigens HPA-1a and HPA-1b. This newly developed real-time quantitative PCR assay is a sensitive, reproducible and reliable method. It is suitable for studying different stages of megakaryopoiesis and determining differences in the GPIIIa expression level between normal and pathological megakaryocytic differentiation pathways.
	Šifra	F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
	Objavljeno v	FICKO T, ČERNELČ P. Real-time quantitative PCR assay for analysis of platelet glycoprotein IIIa gene expression. J Biochem Biophys Methods 2005; 62: 241-250. JCR IF: 1.201	
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	24179417	
5.	Naslov	SLO	20. mednarodno srečanje Jadranske zveze patologov (Adriatic Society of Pathology)
		ANG	20th International Meeting of the Adriatic Society of Pathology
	Opis	SLO	Člani programske skupine so organizirali 20. mednarodno srečanje Jadranske zveze patologov, ki je potekalo 25. in 26. junija 2005 v Strunjanu. Obravnavane teme so bile patologija glave in vratu, dermatopatologija in tehnološke novosti v patologiji; predstavljene so bile v 33 prispevkih, udeležencev je bilo 88.
		ANG	The members of the programme group organized the 20th International Meeting of the Adriatic Society of Pathology, which was held in June 2005. The topics included Pathology of Head & Neck, Dermatopathology and Technological Advances in Pathology; there were 33 oral presentations.
	Šifra	B.01	Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v	BRAČKO, M (ur.). 20th International Meeting of the Adriatic Society of Pathology, Strunjan June 25-26, 2005. Book of abstracts. Ljubljana: Institute of Oncology, 2005. 47 str.	
Tipologija	2.31	Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci	
	COBISS.SI-ID	19814873	

7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁶

7.1. Pomen za razvoj znanosti⁷

SLO

Raziskave karcinomov dojke so obsegale predvsem raziskave na področju pretočne citometrije in določanja statusa HER2. Na doslej največji analizirani skupini bolnic smo dokazali, da je delež celic v S-fazi (SPF), ki ga določimo s pretočnicitometrično preiskavo vzorca, dobljenega s tankoigelno aspiracijsko biopsijo tumorja, poleg statusa bezgavk, histološkega gradusa in velikosti tumorja, neodvisen napovedni dejavnik preživetja. Pokazali smo, da je mogoče status HER2 v rutinskem delu namesto na celotnih rezinah v 80% uspešno in zanesljivo določiti na tkivnih mrežah, s čimer zmanjšamo stroške preiskave za okrog 75%, kar omogoča, da pri vsaki bolnici določimo status HER2 tako z imunohistokemijo kot s fluorescentno in situ hibridizacijo. Dokazali smo, da je delež HER2 pozitivnih karcinomov dojke manjši, kot se je mislilo, in znaša le okrog 15%, delež pa pozitivno korelira s histološkim gradusom, negativnimi hormonskimi receptorji in prisotnostjo limfovaskularne invazije. Med dobro diferenciranimi (gradus 1) tumorji je ta delež tako majhen (1-2%), da rutinsko določanje statusa HER2 v tej skupini ni nujno.

Naše raziskave folikularnih karcinomov ščitnice so pokazale, da je znižana ekspresija E-kadherina poleg široke invazivnosti neodvisen napovedni dejavnik preživetja brez metastaz, določanje ploidiije in proliferativne aktivnosti z DNA pretočno citometrijo in imunohistokemijo pa nimata napovednega pomena.

Na področju tumorjev mehkih tkiv smo ugotovili, da pri sinovijskem sarkomu med tipom himeričnega transkripta SYT-SSX in prognozo bolezni ni povezave, o kateri so pred tem poročali nekateri avtorji. Kaže pa, da je med slovenskimi bolniki delež tumorjev s transkriptom SYT-SSX2 signifikantno večji kot v zahodni Evropi in severni Ameriki.

Na področju hematopatologije smo ugotovili, da pri folikularnem limfomu poleg kliničnih obstajajo tudi imunohistokemični napovedni dejavniki, med katerimi je še posebej pomembna ekspresija PU.1. Razvili smo novo visoko senzitivno metodo za kvantifikacijo ekspresije mRNA za trombocitni glikoprotein GPIIIa ter modificirali metode za pretočnicitometrično imunofenotipizacijo vzorcev, dobljenih s tankoigelno aspiracijsko biopsijo bezgavk, in tako pomebno zvišali delež uporabnih vzorcev. Ovrednotili smo uporabnost imunofenotipizacije in molekularnpatoloških metod pri diagnostiki B-celičnih in T-celičnih limfomov in dokazali, da obstajajo med različnimi tipi limfomov pomembne razlike v ekspresiji antigena CD52, ki predstavlja tarčo za zdravljenje z novim biološkim zdravilom alemtuzumabom.

Z malignomi povezane spremembe (malignancy associated changes, MAC) smo raziskovali na celicah bukalne sluznice, ki smo jih analizirali s slikovno citometrijo. Ugotovili smo, da tako pljučni rak kot rak dojke v normalnih celicah ustne sluznice inducirata spremembe v smislu MAC, ki jih razločevalnik pravilno zazna v več kot 80%. Prisotnost MAC pri bolnikih z rakom predstavlja potencialno osnovo za razvoj novih neinvazivnih testov za zgodnjo detekcijo raka.

ANG

The research in the field of breast carcinoma was mainly focused on DNA flow cytometry and evaluation of HER2 status. In the largest published series of patients in whom DNA flow cytometric analysis was performed on fine needle aspirates, we showed that S-phase fraction (SPF) was – in addition to lymph node status, histological grade and tumor size – an independent prognostic factor for overall and disease-free survival. We showed that in routine practice HER2 status of breast carcinoma can be reliably determined on tissue microarrays (TMA) in 80% of cases, which reduces the cost of reagents by 75%. TMA approach makes parallel testing of each tumor by IHC and FISH affordable, thus allowing better characterization of HER2 status and, consequentially, more appropriate treatment of breast cancer patients. Our results indicate that the proportion of HER2-positive breast carcinomas (approx. 15%) is lower than previously thought and is strongly correlated to histologic grade, hormone receptor negativity and presence of lymphovascular invasion. In the group of grade 1 tumors this proportion is so low (1-2%) that in this subset HER2 testing should not be considered a standard of care for all patients.

Our research on possible prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid indicates that, in addition to widely invasive pattern of growth, reduced expression of E-cadherin is an independent adverse factor for distant metastasis-free survival. DNA ploidy and SPF as determined by flow cytometry, as well as MIB1-labeling index as determined by immunohistochemistry, have no impact on survival. E-cadherin expression also retains its prognostic value in the subgroup of widely invasive follicular carcinomas.

In the area of soft tissue tumors we showed that in synovial sarcoma, in contrast to some previous reports, there is no correlation between the type of chimeric transcript SYT-SSX and prognosis. It appears, however, that in Slovenian patients the proportion of tumors with SYT-SSX2 transcript is significantly higher than in Western Europe or North America.

We found that in follicular lymphoma, immunohistochemical markers of germinal center differentiation, in particular PU.1, add independent prognostic information to that provided by well established prognostic indices, such as IPI or FLIPI. We developed a new highly sensitive method for quantitative evaluation of platelet glycoprotein GPIIIa expression and introduced modifications of the methods for flow cytometric immunophenotyping of fine needle aspiration biopsy (FNAB) samples, which significantly increased the proportion of routinely obtained samples on which this ancillary technique could be successfully applied. We evaluated the relative role of flow cytometric immunophenotyping and RT-PCR based detection of gene rearrangements in cytological diagnosis of B-cell and T-cell lymphomas. We also confirmed that various types of lymphomas show significantly different levels of expression of CD52, the target for the new biological drug alemtuzumab.

Malignancy associate changes (MAC) were studied by image analysis of buccal mucosa smears. We found that lung and breast cancer induce MACs in normal mucosal cells. Classifiers based on selected nuclear features correctly recognized more than 80% of cancer cases and MAC detection was not dependent on the tumor subtype, size or stage. The presence of MAC in buccal mucosa cells offers the potential for developing a new noninvasive cancer screening test.

7.2. Pomen za razvoj Slovenije⁸

SLO

Dosežki raziskovalnega programa, ki so bili objavljeni v uglednih revijah in predstavljeni na mednarodnih znanstvenih oziroma strokovnih srečanjih, so prispevali k prepoznavnosti Slovenije v svetu in omogočajo še intenzivnejše vključevanje slovenskih raziskovalcev v mednarodno znanstveno sodelovanje. Doma so prispevali k uvajanju sodobnih metod v rutinsko delo in k dvigu strokovne kvalitete.

Ker so člani programske skupine zaposleni v institucijah, v katerih se izvaja diagnostika, zdravljenje in sledenje bolnikov z rakom, je bilo mogoče nekatera spoznanja naših raziskav že inkorporirati v rutinsko prakso. Tako sta se npr. izboljšali zanesljivost in natančnost diagnostike limfomov iz citoloških vzorcev in določanja HER2 v karcinomi dojke, kar vodi v ustrežnejše in bolj racionalno zdravljenje bolnikov s temi oblikami raka.

ANG

The achievements of the programme group were published in distinguished international journals and presented at international scientific meetings, which should lead to better international recognition of Slovenia and further intensify the integration of Slovenian researchers in the international research community. At home, they lead to introduction of new methods and improvement of routine diagnostic work.

As the members of the research group are affiliated to institutions that are involved with diagnosis, treatment and follow up cancer patients, many findings have already been incorporated into routine practice. Thus, the reliability and accuracy of diagnosing lymphomas from cytological samples and determining HER2 status in breast carcinoma have improved, which should lead to more appropriate and rational treatment of patients with this forms of cancer.

8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov⁹

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- magisteriji	1	
- doktorati	8	
- specializacije		
Skupaj:	9	0

9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

--	--	--	--

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrov	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi			
- gospodarstvo	1		
- javna uprava			
- drugo	7	1	
Skupaj:	8	1	0

10. Opravljeno uredniško delo, delo na informacijskih bazah, zbirkah in korpusih v obdobju¹⁰

	Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran)	Število *
1.	Onkologija (ISSN 1408-1741) - odgovorni urednik M. Uršič-Vrščaj	90
2.	20th International Meeting of the Adriatic Society of Pathology, Strunjan 2005. Book of Abstracts (ur. M. Bračko) COBISS 19814873	27
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		

*Število urejenih prispevkov (člankov) /število sodelavcev na zbirki oz. bazi /povečanje obsega oz. število vnosov v zbirko oz. bazo v obdobju

11. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca

Sodelovanje v programski skupini	Število
- raziskovalci-razvijalci iz podjetij	
- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	
- podoktorandi iz tujine	
- študenti, doktorandi iz tujine	
Skupaj:	0

12. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obravnavanem obdobju¹¹

Člani programske skupine so sodelovali v naslednjih raziskovalnih programih Evropske unije:
 DNA METHYLATION: Epigenetic profiling of breast cancer: prognostic and therapeutic applications (EU FP6 project);
 CONTICANET: Connective tissue cancers network to integrate european experience in adult and children (EU FP6 network of excellence);
 GENOMEL: Genetic and environmental determinants of melanoma: translation into behavioural change (EU FP6 network of excellence);

Sodelovali so tudi v številnih mednarodnih multicentričnih kliničnih študijah:
 IBCSG Trial 23-01: Sentinel lymph node biopsy trial - axillary dissection vs. no axillary dissection;
 IBCSG: A phase III Study to evaluate letrozol as adjuvant therapy for postmenopausal women with receptor (ER and/or PR) positive tumors;
 IBCSG 25-02, BIG 3-02: Tamoxifen and Exemestan trial (TEXT);
 IBCSG 32-05/BIG 1-05: Chemotherapy Adjuvant Study for women at advanced Age (CASA)
 EORTC 10994 - BIG 00-01 : p53 study;
 BCIRG 005 (TAX GMA 301);
 BCIRG 006 (TAX GMA 302);
 CECOG / GIST 1.2.001 ;Open-label trial of Glivec in patients with unresectable or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumors expressing c-kit;
 EORTC 10041 BIG 3-04 Intergroup Study; MINDACT; Microarray in node-negative disease may avoid chemotherapy;
 BIG 2-06/N063D/ EGF106708; ALTTO; A randomised, multi-centre, open-label, phase III study of adjuvant lapatinib, transtuzumab, their sequence and their combination in patients with HER2/ErbB2 positive primary breast cancer.

Potekala so tudi številna aktivna bilateralna sodelovanja s tujimi raziskovalci, tako npr. s skupino A. Kajdacsy-Balle (Chicago, ZDA) na področju aplikacije tkivnih mrež, skupino B. Palcica (Vancouver, Kanada) na področju slikovne citometrije, skupino J. Neslanda (Oslo, Norveška) na področju malignih limfomov in skupino F. Tavassoli (Yale, ZDA) na področju določanja HER2 v tumorjih dojke.

13. Vključenost v projekte za uporabnike, ki potekajo izven financiranja ARRS¹²

Teh projektov ni bilo.

14. Dolgoročna sodelovanja z uporabniki, sodelovanje v povezavah gospodarskih in drugih organizacij (grozdi, mreže, platforme), sodelovanje članov programske skupine v pomembnih gospodarskih in državnih telesih (upravni odbori, svetovalna telesa, fundacije, itd.)

Člani programske skupine so člani programskih svetov nacionalnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu (ZORA) - dr. A. Pogačnik, dojke (DORA) - dr. S. Frković Grazio in debelega črevesa in danke (SVIT) - dr. M. Bračko, dr. S. Frković Grazio. Dr. Ž. Pohar-Marinšek je članica razširjenega strokovnega kolegija za patologijo in sodno medicino.

15. Skrb za povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06)¹³

Naslov	POHAR-MARINŠEK, Ž. Citopatologija v diagnostiki tumorjev otroške dobe.
Opis	Avtorica v svojem prispevku predstavlja vlogo in uporabnost citopatologije v obravnavi bolnikov s tumorji otroške dobe na osnovi izkušenj, pridobljenih s pregledom skoraj 2395 citoloških vzorcev, odvzetih otrokom (do starosti 15 let) v obdobju 1994-2003.
Objavljeno v	Onkologija (Ljublj.), junij 2004, letn. 8, št. 1, str. 39-43.
COBISS.SI-ID	18163673

16. Skrb za popularizacijo znanstvenega področja (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12)¹⁴

Naslov	FRKOVIĆ GRAZIO S. Zahtevna presoja celice ali tkiva, ki lahko odloča o življenju: citopatološke in histopatološke preiskave
Opis	Avtorica v pogovoru z novinarko prikaže citopatološke in histopatološke preiskave, razloži njihovo uporabnost v raziskovalne namene in poudari njihovo ključno vlogo pri diagnosticiranju in natančni opredelitvi tumorjev ter pri izboru najučinkovitejšega zdravljenja.
Objavljeno v	Znanost (priloga Dela), Ljubljana, 13. jan. 2005, letn. 47, št. 10, str. 17

COBISS.SI-ID | 25417433

17. Vpetost vsebine programa v dodiplomske in podiplomske študijske programe na univerzah in samostojnih visokošolskih organizacijah v letih 2004 – 2008

1.	Naslov predmeta	Patologija
	Vrsta študijskega programa	medicina
	Naziv univerze/fakultete	Medicinska fakulteta Ljubljana
2.	Naslov predmeta	Patologija
	Vrsta študijskega programa	medicina
	Naziv univerze/fakultete	Medicinska fakulteta Maribor
3.	Naslov predmeta	Interna medicina
	Vrsta študijskega programa	medicina
	Naziv univerze/fakultete	Medicinska fakulteta Ljubljana
4.	Naslov predmeta	Hematologija
	Vrsta študijskega programa	laboratorijska biomedicina
	Naziv univerze/fakultete	Fakulteta za farmacijo Ljubljana
5.	Naslov predmeta	Klinična biokemija
	Vrsta študijskega programa	farmacija
	Naziv univerze/fakultete	Fakulteta za farmacijo Ljubljana
6.	Naslov predmeta	Interna medicina
	Vrsta študijskega programa	zdravstvena nega
	Naziv univerze/fakultete	Visoka šola za zdravstvo Ljubljana
7.	Naslov predmeta	
	Vrsta študijskega programa	
	Naziv univerze/fakultete	

18. Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja:

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar¹⁵

--

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja, za objavo 5., 6. in 7. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki

Podpisi:

vodja raziskovalnega programa		zastopniki oz. pooblaščen osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev
Matej Bračko	in/ali	ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
		Univerzitetni klinični center Ljubljana

Kraj in datum:

Ljubljana

17.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1103

¹ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega programa. Največ 21.000 znakov vključno s presledki (približno tri in pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

² Največ 3000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

Naslov: Regulacija delovanja beta-2 integrinskih receptorjev s katepsinom X;

Opis: Cisteinske proteaze imajo pomembno vlogo pri nastanku in napredovanju raka. Zadnje študije kažejo njihovo povezanost s procesi celičnega signaliziranja in imunskega odziva. V tem znanstvenem članku smo prvi dokazali... (največ 600 znakov vključno s presledki)

Objavljeno v: OBERMAJER, N., PREMZL, A., ZAVAŠNIK-BERGANT, T., TURK, B., KOS, J.. Carboxypeptidase cathepsin X mediates $\beta 2$ - integrin dependent adhesion of differentiated U-937 cells. *Exp. Cell Res.*, 2006, 312, 2515-2527, JCR IF (2005): 4.148

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

COBISS.SI-ID: 1920113 [Nazaj](#)

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, izberite ustrezen rezultat, ki je v Sifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

⁶ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si> [Nazaj](#)

⁷ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁸ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁹ Za raziskovalce, ki niso habilitirani, so pa bili mentorji mladim raziskovalcem, se vpiše ustrezen podatek samo v stolpec MR [Nazaj](#)

¹⁰ Vpisuje se uredništvo revije, monografije ali zbornika v skladu s Pravilnikom o kazalcih in merilih znanstvene in strokovne uspešnosti (Uradni list RS, št. 39/2006, 106/2006 in 39/2007), kar sodi tako kot mentorstvo pod sekundarno avtorstvo, in delo (na zlasti nacionalno pomembnim korpusu ali zbirki) v skladu z 3. in 9. členom istega pravilnika. Največ 1000 znakov (ime) oziroma 150 znakov (število) vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹¹ Navedite oziroma naštejite konkretne projekte. Največ 12.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹² Navedite konkretne projekte, kot na primer: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine ipd. in ne sodijo v okvir financiranja pogodb ARRS. Največ 9.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹³ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine strokovnega prispevka v slovenskem jeziku, ki se nanaša na povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratak opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki) ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁴ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine, povezano s popularizacijo znanosti (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratak opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki), ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁵ Komentar se nanaša na 18. točko in ni obvezen. Največ 3.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-ZV-RPROG-ZP/2008 v1.00a