

Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву, број:01-3-243 од 30.06.2023. године, именована је Комисија за оцјену научне заснованости и подобности теме и кандидата др Биљане Чанчар за израду докторске дисертације под насловом "Повезаност PD-L1 експресије и исхода лијечења пацијента са метастатским неситноћелијским карциномом плућа" у даљем тексту: Комисија<sup>1</sup> у сљедећем саставу:

1. Проф. др Бојан Зарић, ужа научна област Пулмолошка Онкологија, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, предсједник и члан Комисије
2. Проф. др Илија Андријевић, ужа научна област Пулмологија, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, ментор и члан Комисије
3. Проф. др Ненад Лаловић, ужа научна област Хирургија, Онкологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, коментор и члан Комисије
4. Доц.др Јелена Владичић Машић, ужа научна област Интерна Медицина, Онкологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије
5. Доц.др Маријана Ковачевић, ужа научна област Интерна Медицина, Нефрологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије

За ментора је предложен проф. др Илија Андријевић, ужа научна област Пулмологија, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, а за коментора је предлажен Проф. др Ненад Лаловић, ужа научна област Хирургија, Онкологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву. Комисија је прегледала пријаву теме докторске дисертације и о томе подноси Наставно-научном вијећу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву следећи

## **ИЗВЈЕШТАЈ**

### **О НАУЧНОЈ ЗАСНОВАНОСТИ И ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ И КАНДИДАТА ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

|                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ПОДАЦИО ФАКУЛТЕТУ<sup>2</sup>:</b>                                        |
| 1. Назив и сједиште факултета                                                |
| Медицински факултет Фоча                                                     |
| 2. Податак о матичности факултета за научну област којој припада дисертација |
| Научна област: медицинске и здравствене науке                                |
| Научно поље: основна медицина                                                |
| Ужа научна област: пулмологија                                               |

3.Податак да је Факултет имао организоване магистарске студије из научне области којој Припада дисертација

Интегрисани студијски програм медицине

### ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

<sup>1</sup>Комисију чине наставници из научне области из које се брани докторат

<sup>2</sup>Факултет је матичан за наведену одговарајућу научну област и имао је организован магистарски студиј из те области

<sup>3</sup>Правилник о поступку давања сагласности за приједлог теме докторске дисертације иза извјештај о урађеној докторској дисертацији, 2005.године (све радове наводити по Харвардском или АПА систем у навођењу литературе; обавезна достава фотокопија радова)

#### 1.Кратка биографија кандидата

Основну школу „Алекса Шантић“ похађала и завршила у Осмацима, општина Зворник. У Средњој медицинској школи „Петар Кочић“ у Зворнику матурирала са одличним успјехом, 2008. Године. 2008. године уписала Медицински факултет у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву. Дипломирала у фебруару 2015. године са просјечном оцјеном у току студирања од 8.68, стекавши звање доктора медицине. Стручни испит за звање доктора медицине положила 04.04.2015. године. Лиценцу за обављање професионалне дјелатности доктора медицине добила 06.10.2016. године, од Коморе доктора медицине Републике Српске. Докторске студије (3. циклус студија), студијски програм Биомедицинске науке, уписала 30.09.2017. године, на Медицинском факултету у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву. У периоду од 01.06.2016. до 01.08.2016. године, волонтирала на одјељењу пнеумофтизиологије у Универзитетској болници у Фочи. Од 01.08.2016. године, запослена на поменутом одјељењу, као одјељенски лекар. Специјализацију из пулмологије уписала 01.09.2019.године. Мотивисана је за рад из области пулмологије и пулмолошке онкологије.

#### 2.Подобност кандидата да одговори на постављени предмет,циљ,задатке и хипотезе

Др Биљана Чанчар је на основу претходно наведеног показала детерминисаност и заинтересованост за бављење научно-истраживачким радом. О томе говори и озбиљан приједлог за израду докторске дисертације у којој је јасно указано на научни проблем и у складу са тим адекватно су постављене хипотезе и циљеви истраживања. Планирана методологија у највећој мјери може допринијети разрјешењу научног проблема, и у потпуности одговорити на постављене хипотезе и циљеве истраживања. Кандидат је подобан за израду докторске дисертације и има јасну визију о важности доприноса овог истраживања развоју њене каријере, повећању квалитета научног истраживања на Факултету и развоју науке уопште.

3. Најмање 2 научна рада-библиографске јединице<sup>3</sup> кандидата из области на коју се Односи тема докторске дисертације објављене у водећим националним часописима

1. Joksimović B, Mijović B, Čančar B, Božinović M, Maksimović Z, Stanić S , Jevtić Đ. Pneumoconiosis among miners in coal mines. Biomedicinska istraživanja. UDK: 622.872:616.24-003.6 2021;12(2):184–192.
2. Mijović B, Joksimović B, Maksimović Z, Stanić S, Božinović M, Balaban R, Čančar B. Examination of miners' immune response to coal dust and their quality of life. Biomedicinska istraživanja. 2021; 12. 115-124. 10.5937

## ПОДАЦИ О ДИСЕРТАЦИЈИ

Назив дисертације: „Повезаност степена PD-L1 експресије и исхода лијечења пацијената са метастатским неситноћелијским карциномом плућа“

Научна област/ужа научна област(текст): Пулмологија, Онкологија

Медицинске и здравствене науке/ Клиничка медицина.

### 4.Предмет и значај истраживања

Предмет истраживања је повезаност степена PD-L1 експресије и исхода лијечења пацијената са метастатским неситноћелијским карциномом плућа. Карцином плућа је један од најчешће дијагностикованих карцинома и водећи је узрок смртности у људској популацији. Највећи број случајева карцинома се открива у одмаклом и метастатском стадијуму болести када је прогноза лоша, а шансе за излечење сведене на минимум.

Према подацима Свјетске Здравствене Организације (СЗО) за 2020.годину, карцином плућа се у свијету налази на другом мјесту по броју обољелих, али убједљиво заузима прво мјесто по броју смртних исхода (1.8 милиона). У 2020. години у Босни и Херцеговини потврђена су 14673 новооткривена карцинома од чега 2513 (17,1%) чине управо карциноми плућа. У односу на пол чешће се јављају код мушкараца гдје заузимају прво мјесто са 1984 (24,8%) новооткривена случаја, док се код жена налазе на трећем мјесту (529- 7,9%) иза карцинома дојке и колоректалног карцинома. Такође, налазе се на првом мјесту по броју смртних исхода од свих карцинома са 2240 случаја (24,3%).

Током деценија истраживања идентификовани су многи фактори ризика за обољевање од карцинома плућа, укључујући пушење запаљивих дуванских производа, рад у затвореним просторима и рудницима, загађење ваздуха на отвореном. Ризик код пушача расте са дужином конзумирања и бројем дневно употребљених цигарета да би прогресивно опао након престанка конзумирања.

Напредак на пољу молекуларне биологије омогућава идентификацију молекуларних маркера за карцином бронха са вриједним прогностичким и предиктивним значајем. Разноврсне генетске и епигенске мутације су примјећене код карцинома бронха и њихова улога код унапредовалог метастатског облика болести је у великој мјери истражена, мада и даље постоје нејасноће.

На основу патохистолошке слике карциноми плућа су подијељени у двије велике групе: микроцелуларни (ситноћелијски) карцином плућа (engl.*small cell lung carcinomas*, SCLC)и немикроцелуларни(неситноћелијски) карцином плућа (engl.*non small cell lung carcinomas*, NSCLC). Немикроцелуларни карцином плућа чини око 87% свих карцинома плућа. Најчешћи подтипови NSCLC-а су аденокарцином (40%),

сквамозни (30%), крупноћелијски (15%) и нешто ређи типови као што су неуроендокрини тумори плућа, плеоморфни карцином, мукоепидермоидни, неклассификовани итд.

Прва хистолошка класификација карцинома бронха публикована је педесетих година прошлог вијека. Након тога услиједила су два издања СЗО 1967.године и 1982.године затим 2015.године и последња из 2020.године.

Протеин програмиране ћелијске смрти 1 (engl. *programmed death protein 1*, PD-1 или CD279) је инхибиторни молекул који је испољен на ћелијској мембрани неколико имунолошких типова ћелија, највише на површини CD8<sup>+</sup> Т лимфоцита. Туморе и хроничне инфекције карактерише дуготрајна PD-1 експресија на површини CD8<sup>+</sup> Т лимфоцита. PD-L1 или CD 274 (engl. *cluster of differentiation 274*, CD 274) је трансмембрански протеин кодиран од стране истоименог гена. Генске мутације на овом локусу (локус 9p24.1) доводе до повећања експресије PD-L1 у хематолошким и солидним туморима, тренутно највише истражен у NSCLC. Поред туморских ћелија може бити изражен и на хематопоетским ћелијама (дендритске ћелије, макрофаги, мастоцити, Т ћелије и Б лимфоцити). PD-L1 остварује своју функцију везујући се за PD-1. Оба молекула припадају тзв инхибиторним контролним тачкама у тумору (engl. *checkpoint inhibitors*) који за последицу има смањење стварања Т- ћелија у лимфним чворовима. Управо овај механизам користе одређене карциномске ћелије како би избјегле имуни одговор домаћина. Блокирањем сигналног пута у којем учествују PD-1 и његов лиганд PD-L1, могуће је повећати функционалност и снагу одговора CD8<sup>+</sup> Т ћелијског одговора против тумора. Укидањем сигнализације коју PD-1 добија од свог лиганда, могуће је поново успоставити активност исцрпљених Т лимфоцита, повећати њихову дјелотворност, те омогућити дјеловање против туморских ћелија, уз и даље повећање PD-L1 експресије у ТМЕ. Иако блокада PD-1 примарно дјелује на CD8<sup>+</sup> Т ћелије, за ефикасно дјеловање након блокаде битне су и CD4<sup>+</sup> Т ћелије. Важна карактеристика приликом дјеловања PD-L1 на PD-1 је промјена метаболизма у CD8<sup>+</sup> Т лимфоцитима. Након блокирања PD-1 метаболизам CD8<sup>+</sup> Т лимфоцита враћа се у стање активiranости, што такође утиче на оснаживање Т ћелијског одговора у микросредини тумора (ТМЕ). Због присутности PD-L1 у ТМЕ, блокада PD-L1 узрокује готово идентичне резултате као и блокада PD-1. Разлике постоје, али механизам којим тачно дјелује блокада било PD-1, било PD-L1 није у потпуности познат. Такође, показано је да у туморским ћелијама NSCLC, без обзира на хистологију, експресија PD-L1 може бити у распону од 45-50%. Докази да се PD-L1 налази у већем проценту у NSCLC и да је PD-1 изражен на већини туморима инфилтрисаних лимфоцита, представљао је разлог за развијање моноклонских антитијела против PD-L1 или PD-1, а неколико нових биомолекула тренутно је у фази истраживања. Резултати указују да позитивност PD-L1 може бити у корелацији са одговором на терапију инхибиторима PD-1. Такође, доказано је да је примјена блокатора инхибиторних контролних тачки ефикаснија код пушача, гдје су мутације соматских гена честе, што указује на потенцијално различиту експресију PD-1/PD-L1 у одређеним мутацијама, као што су KRAS мутације. У једној студији је показано да присуство EGFR мутација у епителним ћелијама бронха индукује PD-L1, те да се експресија PD-L1 смањује примјеном EGFR инхибитора код NSCLC. PD –L1 експресија је значајно нижа у примарном него у метастатском тумору. Такође, PD –L1 експресија умјерно варира по органу када је у питању метастатска болест, па тако највећи проценат PD –L1 експресије је био највећи у лимфним чворовима (30 %), а најмањи у костима (16%). Од осталих података, познатно је да је PD –L1 експресија у плеури 18%, мозак 20%, мека ткива 22%, јетри

23% и надбубрежна жлијезда 25%. На основу наведених података, доказано је да PD – L1 експресија у имуноterapiји има предиктивни значај код примарног тумора плућа и удаљених метастаза (мозак, надбубрежне жлијезде), али је та предиктивна вриједност доста мања него код метастаза у лимфним чворовима гдје је доказан већи степен PD – L1 експресије.

#### 5. Циљ и задаци у дисертацији

1. Испитати повезаност нивоа експресије PD-L1 и исхода лијечења пацијената са неситноћелијским карцином плућа уз примјену терапије пембролизумабом.
2. Испитати повезаност нивоа експресије PD-L1 и исхода лијечења пацијената са различитим хистолошким типовима неситноћелијског карцином плућа уз примјену терапије пембролизумабом.
3. Испитати повезаност нивоа експресије PD-L1 и исхода лијечења пацијената са неситноћелијским карцином плућа у зависности да ли су лијечени пембролизумабом, или конвенцијалном хемиотерапијом.

#### 6. Хипотезе<sup>4</sup> докторске дисертације

На основу свих досадашњих сазнања и прелиминарних истраживања постављене су следеће радне хипотезе:

1. Ефикасност терапије пембролизумабом, процјењиване преко релативног ризика (engl. *relative risk*, RR), преживљавање без прогресије болести (engl. *progression free survival*, PFS) и укупног преживљавања (engl. *overall survival*, OS) код пацијената са метастатским неситноћелијским карциномом плућа, позитивно корелира са степеном експресије PD-L1 у туморском ткиву.
2. Ефикасност терапије пембролизумабом, процјењиване преко RR, PFS и OS параметара код пацијената са метастатским неситноћелијским карциномом плућа није повезана са хистолошким карактеристикама тумора.
3. Ефикасност терапије пембролизумабом код пацијената са метастатским неситноћелијским карциномом плућа код којих је експресија PD-L1 у тумору преко 50% је већа у односу на пацијенте са овим тумором који су лијечени само хемиотерапијом.

---

<sup>4</sup>Хипотезе су кратко изречене тврдње. Након изрицања хипотеза слиједи кратка образложења за доказивање. Хипотезе могу имати огреничења у простору и времену, доказују се кроз истраживања у реалном систему (моделу или прототипу) а потврђују се истраживачким методама и статистичком обрадом у дисертацији. Хипотезе могу бити главне и помоћне, односно нулте и алтернативне.

## 7. Актуелност и подобност теме докторске дисертације

До сада је испитивана је повезаност PD-1/PD-L1 експресије међу половима, пушачког статуса, хистологије тумора, те врсте мутација (EGFR, ALK, KRAS). Већина доказа указује на то да ће пацијенти са високом или ниском експресијом PD-L1 имати користи од лијечења анти-PD-1/PD-L1 агенсима (ниволумаб, пембролизумаб, дурвалумаб, атезолизумаб и авелумаб) у напредном NSCLC. Терапија блокадом PD-1 или PD-L1 пожељнија је опција лијечења у односу на конвенционалну терапију за пацијенте са немикроцелуларним карциномом плућа. Висок ниво PD-L1 експресије у туморима показао је бољи одговор на терапију и дуже преживљавање (пропорционални скор >50% туморских ћелија за прву линију терапију и > 1% за терапију друге линије) у поређењу са конвенционалном хемотерапијом. На основу ових резултата FDA је одобрила пембролизумаб за прву линију терапије код пацијената са узнапредовалим NSCLC и  $\geq 50\%$  експресијом PD-L1 без експресије EGFR и присуства ALK мутација. У студији KEYNOTE-407 примјена пембролизумаба као прве линије терапије у односу на комбинацију пембролизумаба и ХТ и са туморском експресијом PD-L1  $\geq 50\%$ , показала је да преживљавање није веће него код примјене самог пембролизумаба. Процент преживљавања је био сличан у свим PD-L1 подгрупама, што је довело до одобравања примјене комбиноване терапије без обзира на статус PD-L1. На основу овога, није јасна предиктивна улога и клиничка корист PD-L1 у комбинованој терапији. Остаје непознато да ли је комбинована терапија боља од монотерапије код пацијената са туморском експресијом PD-L1  $\geq 50\%$ , тако да је то идентификовано и као главни научни проблем ове докторске тезе, као и недовољно позната улога монотерапије пембролизумабом као прве линије терапије код пацијената са NSCLC. Узимајући све у обзир, сматрамо да је тема предложене докторске тезе кандидата веома перспективна.

## 8. Преглед стања у подручју истраживања (код нас и у свијету)

Тренутно се ради неколико клиничких студија се раде са циљем процјене улоге монотерапије пембролизумабом као прве линије терапије код пацијената са NSCLC(50).

Монотерапија пембролизумабом у односу на хемотерапију код пацијената са NSCLC се показала статистички значајном у погледу OS. У просјеку, медијана OS у групи која је примала пембролизумаб је била 20.0 мјесеци у односу на групу која је примала ХТ гдје је OS била 12.2 мјесеца. На основу ових резултата, априла 2019.године, индикација за терапију пембролизумабом је проширена на пацијенте са узнапредовалим NSCLC без EGFR/ALK мутација и са ниским PD-L1 TPS.

Иако је доказано да повећање експресије PD-L1 код тумора плућа има велике бенефите, остаје неколико нејасноћа у вези са употребом PD-L1 као предиктивног биомаркера. До сада је већина студија утврдила да што је већи ниво експресије PD-L1 који указује на присуство антитуморског имуног одговора, већа је вјероватноћа да ће пацијент имати користи од лијечења пембролизумабом. Улога антитуморског имуног одговора можда није толико важан фактор за веће преживљавање код пацијената лијечених ХТ, пошто се претпоставља да претходна ХТ индукује имуносупресивни одговор инхибицијом антитуморског имуног одговора.

У прилог овој тврдњи јесте и данска ретроспективна студија која није показала значајну повезаност између експресије PD-L1 и преживљавања код пацијената коју су примали ХТ засновану на платини, за разлику од имунотерапије. Дакле, имајући у виду да неки пацијенти реагују упркос ниској експресији PD-L1 и недостатку стандардизоване методе за процјену ове експресије, очигледно је значајна улога између PD-L1 експресије и

одговора на имунотерапију, али и даље постоје извјесне нејасноће.

На основу најновијих података из мултикохортне студије KEYNOTE-021 утврђена је велика стопа преживљавања код пацијента који су примали ХТ уз пембролизумаб, без обзира на стапен експресије PD-L1.

У студији KEYNOTE-407 примјена пембролизумаба као прве линије терапије у односу на комбинацију пембролизумаба и ХТ и са туморском експресијом PD-L1  $\geq 50\%$ , показала је да преживљавање није веће него код примјене самог пембролизумаба. Стопа преживљавања је била слична у свим PD-L1 подгрупама, што је довело до одобравања примјене комбиноване терапије без обзира на статус PD-L1. На основу овога, није јасна предиктивна улога и клиничка корист PD-L1 у комбинованој терапији. Остаје непознато да ли је комбинована терапија боља од монотерапије код пацијената са туморском експресијом PD-L1  $\geq 50\%$ , тако да је то идентификовано и као главни научни проблем.

### 9.Значај истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Истраживање предвиђено овом тезом може имати вишеструке користи у биомедицини али и клиничкој пракси. Добијени резултати ће помоћи у терапији унапредовалог неситноћелијског карцинома плућа, што би могло довести и до већег и дужег преживљавања ових пацијената. Још увијек није довољно позната предиктивна улога PD-L1, а која би могла помоћи у бољем третману код пацијената обољелих од NSCLC. Такође до сада су углавном рађене клиничке студије у циљу испитивања комбиноване терапије (ХТ и имунотерапија) код пацијента са унапредовалим неситноћелијским карциномом плућа и PD-L1 > 50%, тако да ће се овим истраживањем отклонити актуелне нејасноће у терапији карцинома, тј.да ли је монотерапија у односу на комбиновану терапију успјешнија терапијска опција.

### 10.Веза са досадашњим истраживањима

Доасадашње студије показале су да примјена пембролизумаба у комбинацији са хемиотерапијом има позитиван ефекат на преживљавање пацијената са PD-L1 експресијом преко 50%. У мањем броју студија позитиван ефекат је доказан и код мањег степена PD-L1 експресије, примјер је мултикохортна студија KEYNOTE-021, код које је утврђе велики проценат преживљавања код пацијената који су примали ХТ уз пембролизумаб, без обзира на степен експресије PD-L1.

Затим, у студији из 2020. године, у којој је рађена поновна биопсија код пацијената са унапредовалим NSCLC, а након прогресије болести, показала је код 1/3 пацијента (33%) промјене у PD-L1 TPS, а значај и потенцијално клинички релевантне промјене код готово 1/5 пацијената (17%). Пацијенти који су претходно лијечени само ХТ су имали веће шансе за промјену PD-L1 TPS (48%). Због чега се развила и теорија о промјенама у имунолошком микоокружењу узрокованом ХТ и повећање антигености тумора, што доводи до промјена у PD-L1 TPS. Промјене у PD-L1 TPS су биле чешће код пацијента који су у вријеме постављања дијагнозе имали PD-L1  $\geq 1\%$  и  $< 50\%$ , него код пацијента који су у вријеме постављања дијагнозе имали PD-L1 TPS  $< 1\%$  или  $\geq 50\%$ . Пацијенти код којих се десила промјена са позитивног на негативни PD-L1 TPS су имали лошију прогнозу болести, док су пацијенти код којих је уочено да је PD-L1 TPS из негативног прешао у позитивни, имали бољу прогнозу. Промјене у PD-L1 TPS су уочене са скоро истом инциденцом јављања код пацијента којима је поновна биопсија рађена и на истом и на другом мјесту у односу на прву биопсију.

На основу наведених студија и доступних података из литературе и даље постоји неколико нејасноћа у вези са примјеном пембролизумаба и експресије PD-L1 на туморским ћелијама. Код појединих пацијената са неситноћелијским карциномом плућа постоји позитиван одговор на примјену пембролизумаба без обзира на ниску експресију PD-L.

Потом, досадашњи терапијски механизми за блокарање имунолошких контролних тачки су фокусирани на блокади PD-(L)1 и до сада су показали значајна побољшања у лијечењу и прогнози NSCLC. Међутим, још увијек остаје недовољно разјашњено који би пацијенти имали највеће бенефите од примјене ове терапије, односно који би пацијенти на терапији пембролизумабом имали највеће користи (пол, пушачки статус и тип карцинома).

## 11. Методе истраживања и инструменти (опрема)

Истраживање ће бити спроведено у Универзитетској болници у Фочи – Одјељење за пулмологију и онкологију и Институту за плућне болести Сремска Каменица – Клиника за пулмолошку онкологију, по принципу експлоративне проспективно ретроспективне клиничке студије. У студију ће бити укључени болесници са NSCLC у четвртој стадијуму болести. Између 20-30% пацијената који буду задовољавали критеријуме за укључивање у студију, а који су лијечени у УБ Фоча биће укључени у истраживање, док остатак пацијената за истраживање биће укључено са Института за плућне болести Сремска Каменица. Пацијенти ће у односу на врсту примјењене терапије бити подијељени на двије групе. Прва групу чиниће 100 пацијената који су лијечени конвенционалном хемиотерапијом, узетих ретроспективно из базе података Института за плућне болести Сремска Каменица. Другу групу чиниће 100 пацијената лијечених пермбролизумабом, узетих проспективно. Ретроспективно, студијом истраживања биће обухваћени они пацијенти код којих је урађена редовна оноколошка контрола након 6, 12, 18 и 24 мјесеца након започињања лијечења или до тренутка смрти. Пацијенти у обје групе на основу степена експресије PD-L1 на туморским ћелијама биће подијељени у три подгрупе. Подгрупа I обухватиће пацијенте са степеном експресије PD-L1 од 50-70%, подгрупа II обухватиће пацијенте са степеном експресије PD-L1 од 71-90%, подгрупа III обухватиће пацијенте са степеном експресије PD-L1 преко 90%. Пацијентима са сумњом на карцином плућа ће се на пријему урадити лабораторијски налази, радиографија плућа, цт грудног коша, цт абдомена, сцинтиграфија скелета, бронхоскопија са биопсијом или трансторакална биопсија под контролом рендгена или цт-а, Ph верификација налаза, те ИНН чиме ће се према AJCC (engl. *American Joint Committee on Cancer*) 8. ревизија утврдити TNM стадијум болести. Пацијенти ће бити праћени током двије календарске године или до тренутка смрти, а контролни прегледи ће бити рађени на 6, 12, 18 и 24 мјесеци. На контролним прегледима код свих пацијената, поред биохемисјких и лабораторијских анализа, биће урађен и ЦТ грудног коша и ЦТ абдомена, на основу којих ће се процјењивати и одговор на терапију.

### **Хистолошка и имунохемијска анализа**

Хистолошка и имунохистохемијска испитивања туморског ткива биће спроведена у Институту за плућне болести, Заводу за патологију, у лабораторији за патологију УБ Фоча. Пацијентима са претходно радиографски и компјутеризованом томографијом утврђеним тумором плућа ће се урадити биопсија. Биоптички материјал биће фиксиран у 10% формалину и обрађен у аутоматизованом ткивном процесору, након чега ће репрезентативни узорци бити укалупљени у парафинске блокове. Затим ће се семисеријским резевима на микротому добити резови дебљине 3-5  $\mu\text{m}$  који ће се нанијети на плочице и бити осушени. Након депарафинације, исјечци ће бити бојени стандардном хематоксилин еозин (ХЕ) методом. Анализом материјала биће одређен хистолошки тип тумора, нуклеарни и хистолошки градус и присуство васкуларне инвазије. На основу рутинског ХЕ препарата биће одабран по један репрезентативан узорак туморског ткива и околног нетуморског ткива плућа, који ће бити коришћен за имунохистохемијска бојења. Користиће се анти- PD-L1 22C3 моноклонско антитијело (произвођача Дако) у концентрацији препорученој од стране произвођача. Детекција испитиваних антитијела, биће вршена пероксидаза-антипероксидаза или стрептавидин-биотин техником по стандардној процедури произвођача. Као хромоген биће коришћен АЕС (3-amino-9 ethylcabrazole), а за контролисање користиће се хематоксилин. PD-L1-експресија биће процјењивана на туморским ћелијама примарног тумора, а вриједност ће бити изражена као проценат позитивних ћелија у односу на све туморске ћелије. Туморске

ћелије ће бити окарактерисане као PD-L1 позитивне уколико буде присутно  $\geq 1\%$  позитивних ћелија.

### **Критеријуми за укључивање у студију**

Критеријуми за укључивање у студију за обје групе ће бити следећи: патохистолошки доказан немикроцелуларни карцином плућа, пацијенти у четвртом стадијуму болести, пацијенти старији од 18 година, пацијенти задовољавајућег општег стања који немају контраиндикације за примјену хемиотерапије и имунолошке терапије, пацијенти који буду имали експресију PDL-1  $> 50\%$ . Из базе података ретроспективно ће бити узети пацијенти у четвртом стадијуму болести, са степеном експресије PD-L1  $> 50\%$ , а који су лијечени само конвенционалном терапијом, јер у то вријеме имунотерапија није била стандард у лијечењу пацијената са немикроцелуларним карциномом плућа у четвртом стадијуму болести. Сви пацијенти који буду укључени проспективно у студију, биће детаљно упознати са протоколом истраживања. Учешће у студији биће анонимно, на добровољној основи свих испитаника, уз лични потпис информисаног пристанка од стране испитаника.

### **Критеријуми за искључивање из студије**

Критеријуми за искључивање из студије за обје наведене групе ће бити следећи: патохистолошки доказан микроцелуларни карцином плућа, пацијенти који имају удружене малигне болести плућа и карциноме друге локализације у организму, пацијенти са присутним коморбидитетима који су контраиндикација за примјену хемио и имунотерапије, пацијенти који не буду жељели да добровољно учествују у истраживању.

### **Статистичка анализа података**

Подаци ће се бити анализирати коришћењем статистичког програма SPSS верзија 24. Резултати ће се изражавати као просјечна вриједност  $\pm$  стандардна девијација (СД) или као медијана са интерквartilним опсегом, у зависности од расподеле података. За поређење просјечних вриједности промјенљиве двеју популација користиће се параметарски т тест независних узорака, уколико вриједности буду имале нормалну расподелу, док ће се подаци који немају нормалну расподелу поредити коришћењем непараметарског Mann-Whitney теста. За поређење просјечних вриједности промјенљиве три или више популација користиће се једнофакторска анализа варијансе (АНОВА), уколико вриједности буду имале правилну расподелу, док ће се неправилна расподела поредити коришћењем непараметарског Крускал-Волис Утеста. Испитивање зависности двије описне промјенљиве испитиваће се помоћу Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и Фишер-овог теста. У циљу провјере предиктивне способности појединих параметара користиће се униваријантна и мултиваријантна Кокс пропорционална регресиона анализа. Временски промјенљиве варијабле ће бити анализиране Каплан-Мајеровим кривама, а значајност разлике између крива ће бити одређивана лог ранк и Бреслов методом. Разлика у добијеним вриједностима између група ће се сматрати статистички значајном ако је  $p < 0.05$ .

## 12. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се потврда хипотезе да ефикасност терапије пембролизумабом процјењивана преко релативног ризика (engl. *relative risk*, RR), преживљавање без прогресије болести (engl. *progression free survival*, PFS) и укупног преживљавања (engl. *overall survival*, OS) код пацијената са метастатским NSCLC буде у позитивној корелацији са степеном експресије PD-L1 у туморском ткиву. Такође, да ефикасност терапије пембролизумабом није повезана са хистолошким карактеристикама тумора, као и да ефикасност терапије пембролизумабом код пацијената са метастатским NSCLC са PD-L1 експресијом > 50%, буде већа у односу на пацијенте са истим карактеристикама, али који су лијечени само ХТ.

## 13. Процјена потребног времена израде дисертације, мјесто истраживања

Истраживање ће бити спроведено у Универзитетској болници у Фочи – Одјељење за пулмологију и онкологију и Институту за плућне болести Сремска Каменица – Клиника за пулмолошку онкологију, по принципу експлоративне проспективно ретроспективне клиничке студије. У студију ће бити укључени болесници са NSCLC у четвртм стадијуму болести. Између 20-30% пацијената који буду задовољавали критеријуме за укључивање у студију, а који су лијечени у УБ Фоча биће укључени у истраживање, док остатак пацијената за истраживање биће укључено са Института за плућне болести Сремска Каменица. Пацијенти ће у односу на врсту примјењене терапије бити подијељени на двије групе. Прва групу чиниће 100 пацијената који су лијечени конвенционалном хемиотерапијом, узетих ретроспективно из базе података Института за плућне болести Сремска Каменица. Другу групу чиниће 100 пацијената лијечених пермбролизумабом, узетих проспективно. Ретроспективно, студијом истраживања биће обухваћени они пацијенти код којих је урађена редовна оноколошка контрола након 6, 12, 18 и 24 мјесеца након започињања лијечења или до тренутка смрти. Пацијенти у обе групе на основу степена експресије PD-L1 на туморским ћелијама биће подијељени у три подгрупе. Подгрупа I обухватиће пацијенте са степеном експресије PD-L1 од 50-70%, подгрупа II обухватиће пацијенте са степеном експресије PD-L1 од 71-90%, подгрупа III обухватиће пацијенте са степеном експресије PD-L1 преко 90%. Пацијентима са сумњом на карцином плућа ће се на пријему урадити лабораторијски налази, радиографија плућа, ЦТ грудног коша, ЦТ абдомена, сцинтиграфија скелета, бронхоскопија са биопсијом или трансторакална биопсија под контролом рендгена или ЦТ-а, Ph верификација налаза, те ИНН чиме ће се према AJCC (engl. *American Joint Committee on Cancer*) 8. ревизија утврдити TNM стадијум болести. Пацијенти ће бити праћени током двије календарске године или до тренутка смрти, а контролни прегледи ће бити рађени на 6, 12, 18 и 24 мјесеци. На контролним прегледима код свих пацијената, поред биохемисјких и лабораторијских анализа, биће урађен и ЦТ грудног коша и ЦТ абдомена, на основу којих ће се процјењивати и одговор на терапију.

Очекивано вријеме потребно за израду докторске дисертације је 2 године.

## ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ<sup>5</sup>

1. Име наставника предложеног за ментора, звање, институција у којој је стекао највише звање, ужа научна област

Проф. др Илија Андријевић, ужа научна област Пулмологија, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду.

Најмање 5 научних радова–библиографских јединица које се односе на тему докторске дисертације(за ментора)<sup>6</sup>

1. **Andrijević I.**, Matijašević J., Andrijević Lj., Kovačević T., Zarić B.: Interleukin-6 and procalcitonin as biomarkers in mortality prediction of hospitalized patients with community acquired pneumonia, *Annals of Thoracic Medicine*, 2014, Vol. 9, No. 3, pp. 162-167, ISSN 1817-1737
2. **Andrijević I.**, Matijašević J., Považan Đ., Batranović U., Kojičić M.: Severe form of Legionnaires disease in an immunocompetent patient, *Vojnosanitetski pregled*, 2009, Vol. 66, No. 12, pp. 1010-1014, ISSN 0042-8450
3. Lalić N., Perin B., Sečen N., Stanić J., Szadanić-Velikić D., Kosjerina Z., Panjković M., **Andrijević I.**, Đurić D.: Razlike u preživljavanju po polu u adenokarcinomu pluća prema ekspresiji beta estrogenskog receptora u tumorskom tkivu, *Respiratio*, 2016, Vol. 6, No. 1-2, pp. 49-57, ISSN 2233-0216
4. Radosavljević S., **Andrijević I.**, Matijašević J., Obradović D., Krunić S., Ilić Milutinov S., Bokan A.: Clinicopathologic features of patients with non-small cell lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung cancer surgery, 30. Annual European Respiratory Society Congress (ERS), Vienna, 2020
5. Sekeruš (Stepanov) V., Stojanović G., Bursać D., Tegeltija D., Stolić M., **Andrijević I.**: Cell-free circulating tumor DNA in plasma of non-small cell lung cancer patients: The roll in EGFR T790M mutation testing, *Clinica Chimica Acta*, 2019, Vol. 493, No. S1, pp. 574-574, ISSN 0009-8981, 23. IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EuroMedLab), Barcelona, 19-23 May, 2019, pp. 574-574

<sup>5</sup>Састав комисије са знаком имена и презимена ментора и осталих чланова комисије, звања, назив научне и уже научне области за коју је изабрано звање, датум избора звања и назив факултета/установе у којој је члан комисије запослен. Чланови комисије који нису у радном односу на Универзитета у Источном Сарајеву и не држе наставу по било коме основу на универзитету, достављају фотокопију свога избора звања, научну, односно ужу научну област.

<sup>6</sup>Менторима објављена радова (најмање 5) из научне области из којег се ради докторат. Достављају се фотокопије радова.

2.Имена осталих чланова комисије,звања,институције у којој су стекли највиша  
Звања и ужа научна област

1. Проф.др Бојан Зарић, ужа научна област Пулмолошка Онкологија, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, предсједник и члан Комисије
2. Проф. др Ненад Лаловић, ужа научна област Хирургија- Онкологија, Медицински факултет Фоча,Универзитет у Источном Сарајеву, коментор и члан Комисије
3. Доц.др Јелена Владичић Машић, ужа научна област Интерна медицина-Онкологија, Медицински факултет Фоча,члан Комисије
4. Доц.др Маријана Ковачевић, ужа научна област Интерна медицина-Нефрологија, Медицински факултет Фоча, члан Комисије

3.Најмање 3 научна рада-библиографске јединице које се односе на тему Докторске дисертације (за чланове комисије)

Проф.др Бојан Зарић, ужа научна област Пулмолошка Онкологија, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, предсједник и члан Комисије

1. **Zarić B.**, Perin B., Vulin (rođ. Jovelić) A., Stojanović G., Ilić M., Andrijević I., Eri Ž., Panjković M., Sečen N., Antonić M.: Influence of narrow-band imaging videobronchoscopy on the assessment of central lung cancer extension and therapeutic decision, *Cancer Investigation*, 2009, Vol. 27, pp. 918-923, ISSN 0735-7907
2. **Zarić B.**, Perin B., Čarapić V., Stojišić V., Matijašević J., Andrijević I., Kopitović I.: Diagnostic value of autofluorescence bronchoscopy in lung cancer, *Thoracic Cancer*, 2013, Vol. 4, No. 1, pp. 1-8, ISSN 1759-7706
3. **Zarić B.**, Stojčević-Maletić J., Andrijević Lj., Andrijević I., Kuruc V., Veselinović I., Barjaktarović I.: Relation of functional characteristics and serum alpha-1-antitripsin (AAT) concentration in patients with PiMM phenotype and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), *European Journal of Internal Medicine*, 2011, Vol. 22, pp. 603-606, ISSN 0953-6205.

Проф. др Ненад Лаловић, ужа научна област Хирургија-Онкологија, Медицински факултет Фоча,Универзитет у Источном Сарајеву, коментор и члан Комисије

1. **Lalović N**, Dukić Vladicić N, Marić R, Cuk M, Simatović M, Jokanović D. [Massive hemorrhage of upper gastrointestinal tract caused by gastrointestinal stromal tumor of the stomach--case report]. *Med Pregl*. 2012 Jul-Aug;65(7-8):341-5
2. **Lalović N**, Cvijanović R, Malis M, Ilić M, Cuk M, Nikolić I. [Surgical anatomy of the initial segment of the lateral circumflex femoral artery]. *Med Pregl*. 2013 Jul-Aug;66(7-8):326-30
3. Cuk M, Gajanin R, Malis M, Erić D, **Lalović N**, Marić H. [The importance of cytology in diagnosing rare breast carcinoma--two case reports]. *Med Pregl*. 2013 Jan-Feb;66(1-2):86-91.

Доц.др Јелена Владичић Машић, ужа научна област Интерна медицина-  
Онкологија, Медицински факултет Фоча, члан Комисије

1. Bešlija S, Gojković Z, Cerić T, Mekić Abazović A, Marijanović I, Vranić S, Mustedanagić–Mujanović J, Skenderi F, Rakita I, Guzijan A, Koprić D, Humačkić A, Trokić D, Alidžanović J, Efendić A, Šišić I, Drljević H, Bešlagić V, Babić B, Pašić A, Ramić A, Mikić D, Guzin Z, Karan D, Buhovac T, Miletić D, Šečić S, Đozić Šahmić A, Mujbegović L, Kubura A, Burina M, Lalović N, Dukić N, **Vladičić Mašić J**, Ćuk M, Stanušić R. 2020 consensus guideline for optimal approach to the diagnosis and treatment of HER2-positive breast cancer in Bosnia and Herzegovina. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* ISSN: 1840-4812.
2. Dukic N, Gojkovic Z, **Vladićic-Masic J**, Masic S, Lalovic N, Popovic S. Adjuvant application of trastuzumab in HER2 positive breast cancer and impact on time to relapse. *Arch Oncol.* 2019;(00):6–6.
3. Dukić N, Gojković Z, Lalović N, Vladičić-Mašić J, Jokanović D, Mašić S, Popović S, Čančar O. Neoadjuvantna terapija HER2 pozitivnog karcinoma dojke. *Biomedicinska istraživanja* 2019;10(1):83–90.

Доц.др Маријана Ковачевић, ужа научна област Интерна медицина-Нефрологија,  
Медицински факултет Фоча, члан Комисије

1. Dukić-Vladičić N, Lalović N, Marić S, Mališ S, Jokanović D, Begenišić M, Krunić M, Čančar O, **Kovačević M**, Ivanović V, Popović S, Miletić N. Our experiences in cancer pain therapy. First congress of pain therapy B i H with international participacion. Sarajevo April 2010.
2. Nikolina Dukić, Jelena Vladičić Mašić, Snežana Mališ, Marija Petrović Pajkanović, **Marijana Kovacčević**, Olivera Čančar, Verica Ivanovic, Milica Kunarac, SrdjanLozo, Srdjan Popović, Nevena Miletić, Jelena Djajić, Nina Veljović, Bojana Loza Djerić. Primjena monoklonskog antitijela-trastuyumaba prethodne cetiri godine na Onkologiji Univerzitetske bolnice Foca. Treci kongres doktora medicine RepublikeSrpske, 2013. Zbornik radova.
3. Mirjana Ćuk, Radoslav Gajanin, Radmil Marić, Aleksandar Supić, Zoran Sarenac, **Marijana Kovačević**, Nenad Lalović, Helena Marić..Znacaj eksfolijativne citologije u dijagnostici urotelnih carcinoma donjeg urinarnog trakta. Treći kongres doktora medicine Republike Srpske, 2013. Zbornik radova.

## ПОДАЦИ О ПРИЈАВЉИВАЊУ-НЕ ПРИЈАВЉИВАЊУ ТЕЗЕ

1. Изјава<sup>7</sup> да ли је пријављивана теза под истим називом на другој високошколској Институцији

Др Биљана Чанчар није пријављивала докторску дисертацију под насловом: “ Повезаност степена PD-L1 експресије и исхода лијечења пацијената са метастатким неситноћелијским карциномом плућа“ ни у једној другој високошколској институцији.

### ЗАКЉУЧАК

Кандидат др Биљана Чанчар испуњава све услове да се може бавити научно-истраживачким радом, а предложена тема у потпуности посједује све елементе потребне за оригинално научно истраживање. Комисија предлаже Наставно–научном вијећу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву да прихвати приједлог пројекта докторске дисертације подназивом: „ Повезаност степена PD-L1 експресије и исхода лијечења пацијената са метастатким неситноћелијским карциномом плућа“ кандидата др Биљане Чанчар.

Мјесто: Фоча

Датум: 25.09.2023.

Комисија:

1. Проф. др Бојан Зарић, ужа научна област Пулмолошка Онкологија, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, предсједник и члан Комисије
2. Проф. др Илија Андријевић, ужа научна област Пулмологија, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, ментор и члан Комисије
3. Проф. др Ненад Лаловић, ужа научна област Хирургија-Онкологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, коментор и члан Комисије
4. Доц. др Јелена Владичић-Машић, ужа научна област Интерна медицина-Онкологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије
5. Доц. др Маријана Ковачевић, ужа научна област Интерна медицина-нефрологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије

<sup>7</sup> Уз захтјев за пријаву и одобрење теме дужни кандидат доставља потписану изјаву