

UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊА ЛУЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

Примљено:	21. 8. 2018.	
Орг. јед.	Број	Прилог
	18/4. 61/18	Образас - 2



IZVJEŠTAJ

o ocjeni podobnosti teme, kandidata i mentora za izradu doktorske disertacije

I. PODACI O KOMISIJI

Organ koji je imenovao komisiju: Nastavno – naučno vijeće Medicinskog fakulteta Banjaluka

Datum imenovanja komisije: 11.06.2018. godine

Broj odluke: 18/3.494/18

Sastav komisije:

- | | | |
|---|-------------------|---|
| 1. Grbić Slavko | Vanredni profesor | Medicina/Hirurgija
Torakalna hirurgija |
| Prezime i ime | Zvanje | Naučno polje i uža naučna oblast |
| Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci | | Predsjednik |
| Ustanova u kojoj je zaposlen | | Funkcija u komisiji |
| 2. Mehić Bakir | Redovni profesor | Medicina/Interna medicina
Pulmologija/Torakalna onkologija |
| Prezime i ime | Zvanje | Naučno polje i uža naučna oblast |
| Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu | | Član |
| Ustanova u kojoj je zaposlen | | Funkcija u komisiji |
| 3. Stanetić Mirko | Redovni profesor | Medicina/Interna medicina
Pulmologija |
| Prezime i ime | Zvanje | Naučno polje i uža naučna oblast |
| Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci | | Član |
| Ustanova u kojoj je zaposlen | | Funkcija u komisiji |
| 4. Đurić Dejan | Vanredni profesor | Medicina/Hirurgija
Torakalna hirurgija |
| Prezime i ime | Zvanje | Naučno polje i uža naučna oblast |
| Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu | | Rezervni član |
| Ustanova u kojoj je zaposlen | | Funkcija u komisiji |

II. PODACI O KANDIDATU

1. Ime, ime jednog roditelja, prezime: Kemal (Husein) Grbić
2. Datum rođenja: 03.07.1968. Mjesto i država rođenja: Sanski Most, Bosna i Hercegovina

II.1 Osnovne studije

Godina upisa: Godina završetka: Prosječna ocjena tokom studija:

Univerzitet: Univerzitet u Banja Luki (1988. – 1992.); Univerzitet u Sarajevu (1997. – 1999.)

Fakultet/i: Medicinski fakultet Banja Luka; Medicinski fakultet Sarajevo

Studijski program: Medicina

Zvanje: Doktor medicine

II.2 Master ili magistarske studije

Godina upisa: Godina završetka: Prosječna ocjena tokom studija:

Univerzitet: Univerzitet u Banja Luki

Fakultet/i: Medicinski fakultet Banja Luka

Studijski program: Biomedicina i zdravstvo

Zvanje: Magistar medicinskih nauka

Naučna oblast: Hirurgija/Torakalna hirurgija/Torakalna onkologija

Naslov završnog rada: „Učestalost N1 i N2 metastaza u zavisnosti od lokalizacije, vrste, veličine i stepena diferenciranosti nemikrocelularnog karcinoma pluća“.

II.3 Doktorske studije

Godina upisa:

Fakultet/i: _____

Studijski program: _____

Broj ECTS do sada ostvarenih: Prosječna ocjena tokom studija:

II.4 Prikaz naučnih i stručnih radova kandidata

R.br.	Autori, naslov, izdavač, stranice	Kategorija ¹
1.	Grbić K, Hadžismailović A, Udovičić-Gagula D, Kantar M, Domuzin M. Relationship between the Type of Non-Small Cell Lung Cancer and Infiltration of Lymphatic Drainage, <i>Scrip Med</i> 2017 Okt; 48(2): 96-100. doi: 10.18575/msrs.sm.s.17.01	Orginalni naučni rad u naučnom časopisu nacionalnog značaja
<p>Kratak opis sadržine: Najbitniji pojedinačni prognostički faktor kod karcinoma pluća predstavlja prisustvo/odsustvo malignih ćelija u drenažnim limfnim nodusima. Iako je prema važećoj TNM klasifikaciji iz januara 2017.godine (<i>The Eight Edition of the TNM Classification of Maligant Tumors</i>) „N“ parametar subklasificiran, on je u praksi i dalje predstavljen numeričkom <i>Naruke-ovom mapom</i>, modificiranom od <i>Mountana-a i Dresslera-a</i>. Atribut limfovaskularni invazivnosti se u važećoj patohistološkoj klasifikaciji (<i>The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors</i>) pripisuje plućnom adenokarcinomu koji je podjeli najviše revidiran. Cilj rada je bio analizirati malignu infiltraciju nodusa N1 i N2 nivoa, u zavisnosti od dvije najšee vrste plućnog karcinoma, a na osnovu definitivnog postresekcionog histološkog nalaza koji je sadržavao navedene parametre. U analizu je uključen 331 pacijent (257 muškaraca i 74 žene) raznih starosnih grupa. T-testom na nezavisnim uzorcima, starosti svih posmatranih pacijenata u odnosu prema spolnoj strukturi (muško/žensko), smo dobili da je vrijednosti istog $p=0,00$ (zadano $\alpha = 0,05$). Ustanovljena prosječna razlika (3,71 godina)-Independet Samples Test-, između spolova statistički je bila značajna, odnosno između muškaraca ($M=63,52$; $SD=6,63$) i žena ($F=59,81$; $SD=9,32$) postoji značajna starosna razlika u posmatranj grupi. U patohistološkom nalazu smo našli 140 (42%) adenokarcinoma, 182 malignoma porijekla epitela (55%) i 9 (3%) ostalih. Statistički nije postojala značajna razlika u učestalosti pojavljivanja između dvije vrste plućnog karcinoma (χ^2 test= 3,02; $p=0,09$). Zahvaćenost N1 nivoa limfnih čvorova metastatskim depozitima je nađen kod 44,61% pacijenata (86 planocellularni i 58 adenokarcinom). Statistički posmatrano, nije nađena značajna statistička povezanost između vrste tumora i N1 metastaza (vrijednost χ^2 testa je 1,55, dok je $p=0,46$). N2 nivo limfnih nodusa je bio pozitivan kod 4,53% pacijenata (6 planocellularnih i 9 adenokarcinoma). Vrijednost χ^2 testa je bio 2,33, pri čemu je $p=0,032$, što znači da postoji značajna statistička veza između vrste tumora i N2 metastaza. Analizirajući navedeno, zaključuje se da je plućni adenokarcinom imao više metastaza u limfne čvorove N2 nivoa, odnosno da je dokazana pretpostavka njegove visoke invazivnosti i limfovaskularnog metastaziranja.</p>		
<p>Rad pripada problematici doktorske disertacije : DA NE DJELIMIČNO</p>		

¹ Kategorija se odnosi na one časopise i naučne skupove koji su kategorisani u skladu sa Pravilnikom o publikovanju naučnih publikacija („Službeni glasnik РС“, br. 77/10) i Pravilnikom o mjerilima za ostvarivanje i finansiranje Programa održavanja naučnih skupova („Službeni glasnik РС“, br. 102/14).

R.br.	Autori, naslov, izdavač, stranice	Kategorija ¹
2.	Hadžismailović A, Grbić K , Pilav A, Alihodžić-Pašalić A. Combined juveniles of medical treatment of Non-Small cell Lung Cancer – our experiences, Stručno-naučni skup sa međunarodnim učešćem „Majski pulmološki dani 2017-Teslić“, <i>Official Journal of Association of pulmonologist from Republika Srpska-Respiratio 2017</i> ; Vol 7(1-2): 19-23. doi: 10.26601/rsp.aprs.17.3	Naučni rad na naučnom skupu međ. značaja štampan u cijelosti
<p><u>Kratak opis sadržine:</u> Dug evolutivni tok i prikrivena klinička slika su najčešći uzrok detekcije karcinoma pluća u odmakloj fazi bolesti, kade je hirurški tretman kao kurativno najbitniji oblik liječenja zbog inoperabilnosti/neresaktabilnosti tumora/tumorskog kompleksa limitiran. Neodjuvanto liječenje ima za cilj veličinu/ekstenzivnost tumora „prevesti“ u fazu mogućeg hirurškog liječenja. Cilj istraživanja je bio pratiti regresiju veličine tumora prije sprovedenih četiri ciklusa cisplatinskog baznog tretmana i postoperativno. Ukupno smo analizirali 67 pacijenta. Statistički nije bilo značajne razlike u prosječnim vrijednostima starosti pacijenata u odnosu na njihov spol ($p=0,052$; $\alpha = 0,05$), ali jeste u učestalosti pojavljivanja vrste karcinoma (χ^2 test= 10,056; $p=0,002$). Odnos spola i vrsta karcinoma- (Fischer-ov ekzaktni test; $p=0$). Izračunata vrijednost medijane i inter-kvartilnog raspona regresije: planocelularni karcinom - 26, 5 mm (17,0-38,0), adenokarcinom-38,0 mm (24,0-42,0). Odnos regresija/vrsta tumora nije bila statistički značajna ($p=0,091$).</p>		
<p>Rad pripada problematici doktorske disertacije : DA NE <u>DJELIMIČNO</u></p>		

R.br.	Autori, naslov, izdavač, stranice	Kategorija ¹
3.	Hadžismailović A, Grbić K , Pilav A, Alihodžić-Pašalić A. The aplication frequency of video-assisted thoracoscopy as diagnostical and thrapeutical method in thoracal surgery, <i>Official Journal of Association of pulmonologist from Republika Srpska-Respiratio</i> , 2015; 5(2): 135-139.	Stručni rad na naučnom skupu međ. značaja štampan u cijelosti
<p><u>Kratak opis sadržine:</u> Razvojem tehnologije i edukacijom kadra, videoasistirana torakoskopija (VATS) predstavlja novu, mikroinvazivnu, dijagnostičku i terapeutsku metodu u hirurgiji. U retrospektivnu analitičku studiju su uključena 132 pacijenta tretirana ovom procedurom. Prosječna starost ukupnog broja pacijenata u posmatranom uzorku bila je $54,2 \pm 16,2$, od čega kod muškaraca $54,8 \pm 16$ godine, a žena $51,7 \pm 16$ godine ($t - \text{Student test} = 0,78$ i $p = 0,38$; $\alpha = 0,05$). Odnos ukupne prosječne dobi svih pacijenata prema vrsti učinjenih operativnih zahvata – (test varijanse ANOVA $p=0,000$). Odnos spolne zastupljenosti pacijenata prema vrsti učinjenog operativnog zahvata – ($\chi^2=5,335$; $p=0,376$). Broj plasiranih drenova u odnosu na standardni pristup, te trajanje drenaže – ($\chi^2=16,822$; $p=0,0001$). Zaključak: VATS ima prednosti u odnosu na standardni torakotomijski pristup kod selektiranih pacijenata.</p>		
<p>Rad pripada problematici doktorske disertacije : DA NE <u>DJELIMIČNO</u></p>		

R.br.	Autori, naslov, izdavač, stranice	Kategorija ¹
4.	Grbić K , Guska S, Pilav A, Alihodžić-Pašalić A, Krupić F. Appearance N-metastases in presence of peritumoral lymphovascular infiltration at lung cancer, <i>Medical Journal</i> 2014; 20 (1): 16-20.	Naučni rad u naučnom časopisu nacionalnog značaja
<p><u>Kratak opis sadržine:</u> Prodor malignih ćelija u limfnu i krvnu cirkulaciju (LVI) je najbitniji preuslov širenje karcinoma pluća u druge organe i organske sisteme. Cilja je bio analizirati prisustvo/odsustvo limfovaskularne infiltracije i utjecaj na status drenažnih nodusa u postresekcionom nalazu. U studiju je uključeno 239 pacijenata hirurški tretiranih. Statistički odnos dobi u odnosu na spol (t – Student test = 2,12 i p < 0, 035; α = 0,05). Status N0-(134), LVI prisutna u 46.27% slučajeva, a u 53.73% je nema - (chi – square test = 3.25; p > 0.07). Kod N1 metastaza u 95,7% slučajeva LVI prisutna, a kod N2 depozita LVI je prisutna u 100 % slučajeva- (chi – square test = 0.99; p < 0.00000000000000019). Senzitivitet (N-poz./LVI-poz) = 96.1%. Specifitet (N-neg/LVI-poz) iznosi 53.7%. Pozitivna prediktivna vrijednost (LVI-poz./N-poz.) iznosi 61.9%. Negativna prediktivna vrijednost (LVI-neg/N-neg.) je 94.7%. Kod prisustva LVI rizik N-metastaza je 25,2, kod odsustva LVI rizik je 0,86, a ukupni relativni rizik iznosi 29,3. U radu je zaključena jasna statistička zavisnost između LVI i N metastaza kod plućog karcinoma.</p>		
<p>Rad pripada problematici doktorske disertacije : <u>DA</u> NE <u>DJELIMIČNO</u></p>		

R.br.	Autori, naslov, izdavač, stranice	Kategorija ¹
5.	Grbic K , Guska S, Hadzismailovic A, Alihodzic-Pasalić A, Pilav A, Grbic E. Pathomorphological characteristic of non-small cell lung cancer surgical treated at The UKCS, <i>Medical journal</i> , 2013; 19(3): 197-201.	Stručni rad u naučnom časopisu nacionalnog značaja
<p><u>Kratak opis sadržine:</u> Cilj rada je bio statistički prikaz standardiziranih patohistoloških karaktersitka plućnog karcinoma u definitivnom postoperativnom patohistološkom nalazu. U posmatranoj grupi 77,64% su muškarci, a 22,34% žene. Prosječna starost je bila 62,69±7,47 godina i to kod muškaraca 63,52±6,63 (od 42 do 84), a žena 59,81±9,32 (od 21 do 80). Statistički odnos dob/spol- p<0,00. Najveći procenat oboljelih je bio između 61-70 godina starosti (58,31%) - χ^2 test= 493,65; p<0,05. Veličina: (T1- 25,09%; T2-62,23% i T3 stadij – 12,68%; χ^2 test= 69,19; p<0,05). Vrsta: (planocelularni karcinom-54,98%, adenokarcinom-42,30%, ostali 2,72%; χ^2 test= 3,02, p>0,05). Lokalizacija: (centralna-64,05% i periferna-35,95%; χ^2 test= 26,13; p<0,05). Stepen diferenciranosti: (G0-9,37%, G1-58,00%, G2-30,51% I Gx-2,12 %; χ^2 test= 248,13; p<0,05). LVI (limfovaskularna invazija (prisutna- 36,4%, odsutna-63,6%; χ^2 test=37,24; p<0,05).</p>		
<p>Rad pripada problematici doktorske disertacije : DA NE <u>DJELIMIČNO</u></p>		

R.br.	Autori, naslov, izdavač, stranice	Kategorija ¹
6.	Alihodzic-Pasalić A, Grbic K , Pilav A, Hadzismailovic A. Initial Treatment of Isolated Thoracic Injuries, Med Arh. 2013; 67(2): 97-110. DOI: 10.5455/medarh.2013.67.107-110	Originalni naučni rad u naučnom časopisu međunarodnog značaja
<p>Kratak opis sadržine: Izolovana torakalna trauma je relativno česta i statistički je na drugom mjestu kao uzrok mortaliteta nakon povređivanja. U analizu je uključeno 320 pacijenata sa izolovanom torakalnom traumom i praćen njihov tok. Nakon inicijalne dijagnostike konzervativno liječenje je bilo dovoljno za 63,75% (204/320) slučajeva, dok je dodatna dijagnostika i hospitalni tretman bio potreban kod 36,25 (116/320) povređenih. U odnosu na vrstu operacije torakalna drenaža je izvršena u 83,03 (94/116), a torakotomija i torakoskopija je bila indicirana za 7,75 (9/116) povređenih. Prosječan period hospitalizacije je bio $5,9 \pm 4,0$ dana (6 sati do 16 dana), od toga kod tupe traume $6,07 \pm 4,26$ dana i prodorne traume $5,4 \pm 3,36$ dana. (t-Student test = 0,276, $p > 0,05$). Prosječan period torakalne drenaže je iznosio $5,58 \pm 3,3$ dana (3-17), od toga kod tupe traume $5,81 \pm 2,67$ dana i penetrantne $5,08 \pm 1,99$ dana (t-Student test = 0,1478, $p > 0,05$). Od ukupnog broja povređenih uspješno je izliječeno 98,0% povređenih, komplikacija je bilo 1,25 (4/32) i 1,5 (5/32) smrtnih slučajeva. Na osnovu navedenog moglo se zaključiti da dobra inicijalna procjena i tretman izolirane torakalne traume dovodi do adekvatnog liječenja i dobrog ishoda.</p>		
<p>Rad pripada problematici doktorske disertacije : DA <u>NE</u> DJELIMIČNO</p>		

R.br.	Autori, naslov, izdavač, stranice	Kategorija ¹
7.	Grbić K , Grubor P, Grbić E. Učestalost N1 i N2 metastaza u zavisnosti od stepena diferenciranosti nemikrocelularnog karcinoma pluća, <i>Časopis Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu - Medicinska istraživanja</i> 2013; 47(2): 32-36.	Naučni rad u naučnom časopisu nacionalnog značaja
<p>Kratak opis sadržine: Veći morfološki i funkcionalni pleomorfizam malignih ćelije je pretpostavka veće sklonosti invaziji, te limfovaskularnom i limfonodularnom metastaziranju. Zbog izmjenjenog genetskog koda mijenjaju se i fenotipske karakteristike ćelije. Cilj rada je analizirati prisustvo stepena diferenciranosti – G (grejding tumora) i odnosa prema N1 i N2 statusu drenažnih limfnih nodusa. Udio dobro diferenciranih tumora (G1) je bio 9,37%, srednje diferenciranih (G2) 58,00%, slabo diferenciranih (G3) 30,51% i anaplastičnih (GX) 2,12% (χ^2 test = 248,13; $p < 0,05$, zadano $\alpha = 0,05$). Od ukupnog broja N1 pozitivnih limfnih čvorova (44,6%), najviše je bilo kod srednje diferenciranih tumora – 55,1%, zatim slabo diferenciranih – 40,9%, te dobro diferenciranih i anaplastičnih 2,0%. U analizi postoji statistički signifikantna povezanost između učestalosti N1 metastaza i stepena diferenciranosti tumora ($\chi^2 = 24,74$; $p = 0,00$).</p>		

Na N2 nivou drenažnih limfnih čvorova smo imali 4.5% metastaza primarnog oboljenja, od čega je najviše slabo diferenciranih tumora – 73.3%, zatim srednje diferenciranih – 20.0% (3/15) i najmanje anapalstičnih – 6.7%. Kod dobro diferenciranih tumora metastaza u N2 nivou nodusa nije bilo. Postoji statistički signifikantna povezanost između učestalosti N2 metastaza i stepena diferenciranosti tumora ($\chi^2 = 16,37$; $p=0,01$). Iz navedenog rada se može zaključiti da postoji značajan statistički odnos stepene diferenciranosti tumora, njegove invazivnosti i sklonosti metastaziranja.

Rad pripada problematici doktorske disertacije : DA NE DJELIMIČNO

R.br.	Autori, naslov, izdavač, stranice	Kategorija ¹
8.	Pilav I, Guska S, Mušanovic S, Kadic K, Grbic K , Pathogenes of Pleural Empyema in patients treated on the Clinic for Thoracic surgery of UKCS, <i>HealthMed</i> , 2011; Volume V(5): 1344-1347	Naučni rad u naučnom časopisu međunarodnog značaja

Kratak opis sadržine: Parapneumonični izljevi se javljaju kod 20-40% pacijenata sa upalom pluća, a 15% završava empijemom. Pravovremena i adekvatna inicijalna terapija je jako bitna za tok bolesti. U poslednje vrijeme najčeći uzročnici empijema su na antibiotike rezistentni stafilokok, gram negativne i anaerobne bakterije i oni se mijenjaju sve češćom upotrebom antibiotika. Cilj je bio detektovati uzročnike empijema kod 100 hirurški tretiranih pacijenata. Najčešće izolvani patogeni su bili *Pseudomonas aeruginosa* u 15,2% (19/125) slučajeva, *Staphylococcus aureus* 11,2 (14/125), *Bacteroides* u 11,2 (14/125), *Streptococcus species* 8,0% (10/125), *Enterococcus fecalis* 7,2% (9/125), te *Serratia marcesens* u 7,2 (9/125) slučajeva. Statistički postoji značajna razlika u pojavljivanju pojedinih uzročnika ($\chi^2 = 31,58367$; $p<0,00016$; $df = 12$). Od ukupnog broja izolata bilo je 42,4% (53/125) Gram-pozitivnih i 57,6 (72/126) Gram-negativnih patogena. χ^2 test izračunat za navedeni uzork ($\chi^2 = 2,888$; $p<0,089241$; $df = 1$), pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika između učestalosti Gram-pozitivnih i Gram-negativnih mikroorganizama u etiologiji pleuralnog empijema. Najčešći Gram-pozitivni patogeni prikazani u procentima su bili *Staphylococcus aureus* 26% (14/53), *Streptococcus species* 19% (10/53), *Enterococcus fecalis* 17% (9/53) i *Peptostreptococ* 11,3%. Pronađena je statistički značajna razlika u učestalosti pojavljivanja Gram-pozitivnih patogena ($\chi^2 = 18,38238$; $p<0,010359$; $df = 7$). Najčešći Gram-negativni patogeni su bili *Pseudomonas aeruginosa* 26 (19/72), *Bacteroides* 19% (14/72) i *Serratia marcesens* 8% (9/72). Postojala je statistički značajna razlika u učestalosti pojavljivanja patogenih uzročnika ove grupe ($\chi^2 = 40,73003374$; $p<0,000056$). Poznavanje učestalosti pojavljivanja najčešćih uzročnika pleuralnog empijema je dobra osnova uključivanja antibiotskog tretmana empirijski do mikrobiološkog rezultata izolata.

Rad pripada problematici doktorske disertacije : DA NE DJELIMIČNO

Da li kandidat ispunjava uslove? DA NE

III. PODACI O MENTORU I KOMENTORU

Biografija mentora (do 1000 karaktera):

Mehić, Bakir – specijalista pulmolog, subspecijalista torakalni onkolog i interventni bronholog, doktor medicinskih nauka, redovni profesor Univerziteta u Sarajevu

Rođen u Sarajevu, 1956 godine. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Sarajevu 1981. godine, a specijalizaciju okončao je 1989. godine. Doktorat medicinskih nauka stekao je 1995. godine na Univerzitetu Sarajevo. Usavršavao se u oblasti tretmana plućnog karcinoma i interventnih terapija u Nizozemskoj, (VU University Amsterdam) i Njemačkoj, (Heidelberg University, Heidelberg). Redovni je profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu. U dva mandata bio je dekan Medicinskog fakulteta i član Senata Univerziteta u Sarajevu. Bio je predsjednik Etičkog savjeta Univerziteta u Sarajevu i rukovodilac doktoralnog studija „Biomedicina i zdravstvo“ na Univerzitetu u Sarajevu 2013/14. godine.

Od 2014. godine predvodi Kliniku za plućne bolesti i tuberkulozu, UKC Sarajevo. Više godina bio je član je Instituta za Naučno-istraživački rad i razvoj UKC Sarajevo, član Etičkog komiteta UKC Sarajevo, a sada je Predsjednik Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu. Predsjednik je komisije za klinička istraživanja lijekova pri Agenciji za lijekove Bosne i Hercegovine u dva mandata.

Predsjednik je Respiratornog udruženja u BiH od 2013 godine i član više strukovnih udruženja u BiH i inostranstvu, član European Respiratory Society, International Association for the Study Lung Cancer, Lung Cancer Expert Bord for South East Europe.

Bio je glavni i odgovorni urednik, te reafirmator časopisa Folia Medica Facultatis Medicinae Universitatis Sarajevoensis, te glavni i odgovorni urednik naučnog časopisa Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. Član je uredničkih kolegija i recenzent u više internacionalnih naučnih časopisa. Bio je član mnogih organizacionih odbora kongresa, seminara, simpozija, te naučnih odbora internacionalnih i domaćih kongresa, konferencija, simpozija.

Zapažen i originalan naučni i stručni doprinos dao je u istraživanjima karcinoma pluća, hroničnih opstruktivnih plućnih bolesti, intersticijskih bolesti pluća, bronhoskopskih interventnih i terapijskih metoda, te bioetike u medicini. Do sada je izveo 30 specijalista za plućne bolesti u Federaciji BiH.

Održao je više pozivnih predavanja u zemlji i inostranstvu. Autor je 3 knjige i koautor u 17 knjiga sa 32 poglavlja, istraživač u dvadeset domaćih i internacionalnih naučnih projekata, te kliničkih studija, mentor je u 7 magistarskih i 7 doktorskih istraživanja. Objavio je preko 170 publikacija od čega je 31 originalni naučni - rad citiran u međunarodnim bazama ukupno 288 puta: <https://scholar.google.com/citations?user=7e0N9YAAAAAJ>

Radovi iz oblasti kojoj pripada prijedlog doktorske disertacije:

R.br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica
1.	Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok T, Nordman I, Pittman K, Dear R, Lwin Z, Briggs P, Pavlakis N, Mehić B . The New England journal of medicine . 2017 Aug 31; 377 (9): 829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795
2.	Lung adenocarcinoma mimicking pulmonary fibrosis-a case report. Mehić B , Duranović Rayan L, Bilalović N, Dohranović Tafro D, Pilav I. BMC Cancer. 2016 Sep 13;16(1): 729. doi: 10.1186/s12885-016-2763
3.	Our experiences with erlotinib in second and third line treatment patients with advanced stage IIIB/ IV non-small cell lung cancer. Mehić B , Stanetić M, Tinjić L, Smoljanović V. Bosn J Basic Med Sci. 2008 Nov; 8(4): 386-90.
4.	Effectiveness of gemcitabine in combination with cisplatin in a randomized study of untreated patients with advanced non-small-cell lung carcinoma. Mehić B , Zutić H, Dizdarević Z, Lomigorić J. Med Arh. 2004; 58(1): 11-3.

Biografija komentora (do 1000 karaktera):

Prof. dr sc. Grbić Slavko - specijalista opšte hirurgije, subspecijalista grudne hirurgije, doktor medicinskih nauka, vanredni profesor Univerziteta u Banjaluci

Rodjen 1962. godine u Kičevu, Republika Makedonija. Osnovnu školu pohađao u Aleksincu, Republika Srbija, a gimnaziju u Prijedoru. Medicinski fakultet završio 1989. godine u Banja Luci. Nakon završetka fakulteta zaposlen u Banjsko-rekreativnom centru "Kulaši", kao ljekar opšte prakse. Krajem 1989. godine angažovan na Klinici za hirurgiju UKC-a Banjaluka kao volonter, a od 1991. godine u stalnom radnom odnosu na odjeljenju grudne hirurgije. Specijalistički ispit iz opšte hirurgije položio 1996. godine u Beogradu sa odličnim uspjehom. Magistrirao 1999. godine u Banja Luci. Na subspecijalizaciji iz grudne hirurgije u periodu 2000-2002. proveo godine na Institutu za plućne bolesti i TBC, Kliničkog Centra Srbije, te ispit položio 2002. godine. Doktorsku disertaciju odbranio 2007. godine na Medicinskom fakultetu u Banja Luci.

Kao profesor hirurgije radio pet godina u srednjoj medicinskoj školi u Banja Luci (1993-1998). 1997. godine izabran u zvanje asistenta, a od 2001. godine u zvanje višeg asistenta na Katedri za hirurgiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci. Od 2009. godine u nastavničkom zvanju docenta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci, a od 2015. godine sam u zvanju vanrednog profesora. Predavač na Medicinskom i Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Banja Luci i u Visokoj medicinskoj školi u Banja Luci. U Visokoj medicinskoj školi u Prijedoru predavao predmet "Protetika i Ortotika" na smeru za fizioterapeute.

Učesnik više kongresa u zemlji i inostranstvu. Autor i koautor u pedesetak naučnih i stručnih radova, objavljenih u domaćim i inostranim časopisima. Koautor u dva nastavna udžbenika na Medicinskom fakultetu. Autor više operacija po prvi put urađenih u Banja Luci, a i u BiH, a posebno se ističu operacije jednjaka, želuca, štitnjače, dojke i pluća.

Od 1991. godine bavi se problemom osposobljavanja hendikepiranih ljudi, slepih i slabovidnih, za rad na računaru. Učesnik u dva realizovana projekta na Elektrotehničkom fakultetu u Banja Luci: Elektronska pomagala za slepe i Multimedija za slepe. Kao rezultat tih projekata nastala su dva elektronska pomagala koja su ušla u serijsku proizvodnju: PC-BRAILLER i HANDY-BRAILLE. Bavljenje tim problemima, a posebno dijelom vezanim za taktilnu percepciju, rezultovalo je i odabirom teme za magistarski rad: Oporavak senzibiliteta povređenih vrhova prstiju liječenih metodom sekundarnog zarastanja rane".

Od 1997. godine član Evropske asocijacije za endoskopsku hirurgiju. Takodje je član i Evropske asocijacije za digestivnu hirurgiju i Evropske asocijacije za torakalnu hirurgiju. Tokom rata u BiH bio angažovan kao ratni hirurg u vojsci Republike Srpske i na hirurgiji UKC- Banjaluka. Bio Predsjednik komisije za primjenu propisa u Komori doktora medicine Republike Srpske. Od 2004. godine stalni sudski vještak medicinske struke. Trenutno zaposlen na klinici za grudnu hirurgiju UKC-a Banja Luka, u statusu subspecijaliste grudne hirurgije i na poziciji šefa odjeljenja grudne hirurgije.

Radovi iz oblasti kojoj pripada prijedlog doktorske disertacije:

R.br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica
1.	Grbić S , Tomić V, Gajanin R, Turić M, Vučić G. Procjena EGFR mutacionog statusa u adenokarcinomu pluća primjenom RT PCR, Respiratio 2014; (4) 12: 81-86.
2.	Grbić S , Janičić D, Dakić Z, Gajanin R, Stojšić J. Limfogena diseminacija karcinoma pluća, Scripta medica, 2010;41 (1): 206-215.
3.	Grbić S , Gajanin R, Stojšić J, Zrnić B. Distribucija metastaza u regionalnim limfnim čvorovima prema histološkom tipu karcinoma pluća, Časopis udruženja pulmologa Republike Srpske, 2011;11 (1): 275-279.

4.	Grbić S, Janičić D, Škrbić V. Hirurške komplikacije resekcije pluća zbog karcinoma bronha, Dodatak časopisu udruženja pulmologa Republike Srpske, 2012; 2 (12): 151-154.
5.	Grbić S, Malešević V, Vučić M, Raković M, Škrbić V. Učestalost pojava limfogenih metastaza kod pacijenata sa karcinomom pluća, Časopis udruženja pulmologa Republike Srpske, maj 2013, str. 98-102.

Da li mentor i komentor ispunjavaju uslove?

DA

NE

IV. OCIJENA PODOBNOSTI TEME

IV.1 Formulacija naziva teze (naslova)

Postresekcioni histološki status kao prognostički faktor relapsa bolesti kod invazivnog adenokarcinoma pluća

Naslov teze je podoban?

DA

NE

IV.2 Predmet istraživanja

Na nemikrocelularni karcinom pluća (NSCLC), otpada 80-85% oboljelih od karcinoma pluća [1]. Pri tome, najupadljiviji je rast učestalosti adenokarcinoma, koji u zadnjih 10 godina bilježi 40 – 45 % novootkrivenih slučajeva, te je procentualno daleko ispred malignoma pluća porijekla epitela, a koji su ranije bili vodeći u skupini NSCLC-a [1-3].

Adenokarcinomi pluća su karakterizirani sa perifernom lokalizacijom, dugim evolutivnim tokom, prikrivenom kliničkom slikom, ranim metastaziranjem, kasnom detekcijom, senzitivnošću na standardni hemoterapijski protokol, sklonošću relapsima i recidivima, te kratkoročnim preživljavanjem [3-5]. Takođe adenokarcinomi pluća imaju značajne povezanosti sa spolnom, starosnom i genetskom strukturom oboljelih, te rasnom i geografskom zastupljenosti [3, 5-7].

Razlog zbog čega bi se poduzelo istraživanje pod prednjim naslovom je histološka klasifikacija adenokarcinoma pluća donesena od strane Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) 2015. godine, prema kojoj je uspostavljena nova klasifikacija adenokarcinoma pluća prema stepenu invazivnosti istog [8].

Prema važećoj klasifikaciji parametar „invazija“ podrazumjeva infiltraciju krvnih i limfnih sudova, limfnih čvorova i pleure, te nije jasno definisan i kao takav još uvijek je predmet rasprava među patolozima, radiolozima i kliničarima, ali u svakom slučaju postoji slaganje da on sveukupno zavisi od LVI-, PL- T-, N-, M- parametara, odnosno drugih karakteristika/stadija tumora [8-14].

Cilj istraživanja je analizirati dužinu remisije bolesti (preživljavanje slobodno od relapsa – DFS - Disease Free Survival) resekciono prihvatljivih slučajeva invazivnog adenokarcinoma (IAC) pluća nakon provedenog hirurško-onkološkog tretmana, a prema njegovim podtipovima (WHO klasifikacija 2015) i statusu pregledanog resektata u pogledu limfovaskularne invazije (LVI) i stepena zahvaćenosti pleure (PL).

Prema procjeni GLOBOCAN-a verificiran je porast udjela adenokarcinoma sa 25 na 45% za navedeni period [3, 15]. Stopa ukupnog petogodišnjeg preživljavanja u Americi je 14-21%, dok je u Evropi 8-19% [6]. U Africi i Aziji stopa preživljavanja je ostala ista. Procenat petogodišnjeg preživljavanja kod bjelaca je 16%, dok je kod crnaca 13% [6, 7].

Osnovni uzrok nastanka maligno izmjenjene ćelije je poremećaj njenog genetskog koda, prouzrokovanog naslijeđem ili djelovanjem spoljnih faktora (promotora), bilo u strukturi, bilo u regulaciji, a koji se u procesu diobe manifestira fenotipskim abnormalnostima, gdje se remeti odnos ćelijske proliferacije, diferencijacije, apoptoze, međusobne povezanosti i organizacije, te poremećaja kaskade mitotičke aktivnosti. Stepenn fenotipske različitosti karcinoma pluća je definisan stepenom diferencijacije (nezrelosti ćelije) - G (Grejding tumora) i brojem patoloških mitoza u vidnom polju, odnosno arhitektonikom paterna rasta prema novoj patohistološkoj klasifikaciji bolesti [1, 4, 8, 16, 17].

Predmet istraživanja je podoban?

DA

NE

IV.3 Najnovija istraživanja poznavanja predmeta disertacije na osnovu izabrane literature sa spiskom literature

Navodimo nekoliko naslova radova sa kratkim sažetkom istraživanja i zaključaka istih, a koji su predmet u naslovu navedene disertacije:

1. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/lungtumoradenoclass.html>, revised 26 August 2015, pristupljeno: 29. Mart 2017.

Studija Američkih autora koji su pratili veliku grupu pacijenata oboljelih od IAC postresekciono adjuvantno tretiranih, je pokazala ukupno petogodišnje preživljavanje u stadiju IA 49%, stadiju IB 45%, stadiju IIA 30% , stadiju IIB 31% i stadiju IIIA bolesti 14%. Najveća učestalost oboljevanja u navedenog grupi ispitanika je bilo kod žena, nepušača i mladih muškaraca.

2. William T, Elizabeth B, Masayuki N, Andrew G.N, Kim R. Geisinger, Yasushi Y, et al. *International Association for the Study of Lung Cancer, J Thorac Oncol. 2011 February; 6(2): 244–285.*

Paralelno vođena Međunarodna studija identične grupe ispitanika je pokazala slično preživljavanje, ali ipak 27% pacijenata u stadiju IA bolesti i 42% pacijenata sa stadijem IB na kraju umiru od relapsa osnovnog oboljena. Za stadij IIA i IIB procentualni udio smrtnosti je 64 odnosno 76%, a za stadij IIIA čak 91%. Iz navedene studije je proizašla dilema zavisnosti između metastaza i primarnih karaktersitika tumora. Dokazano je da oko 20% od IAC dijametra ≤ 20 mm i 5% slučajeva ≤ 10 mm veličine, ima metastaze u drenažnim limfnim čvorovima. Shodno napred navedenim podacima moglo se zaključiti da, maligna invazija drenažnih nodusa kao najbitnijeg prognostičkog faktora bolesti, više zavisi od invazivne komponente, nego dijametra tumora.

3. Oskar D. GN, Bjornsson J, Jonsson S, et al. *Primary adenocarcinoma of the lung – histological subtypes and outcome after surgery: using the IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma. APMIS 2016; 124: 384–392.*

Za razliku od prethodnog istraživanja, retrospektivna multicentrična studija grupe danskih autora koji su pratili 285 pacijenata, a komparirajući revidirane patohistološke nalaze adenokarcinoma pluća shodno novoj patohistološkoj podjeli i preživljavanje oboljelih U navedenoj grupi najčešći podtip adenokarcinoma je bio acinarni (46%), te solidni 23%. U posmatranoj grupi odnos pojavljivanja dva podtipa nije nio značajan ($P=0,32$). Zaključili su da je u preživljavanju bitnija veličina tumora i starosna dob pacijenta, nego podtip i invazivna komponente tumora.

4. Wang C, Dura Y, Huang YI, et al. *Interobserver reproducibility study of the histological patterns of primary lung adenocarcinoma with emphasis on a more complex glandular pattern distinct from the typical acinar pattern. Int J Surg Pathol 2014; 22: 149-155.*

U navedenom istraživanju je urađena podjela histoloških podtipova IAC pluća, a praćen je klinički tok i odnos tumorskih dominacija. Zaključeno je da, histološki podtip invazivnog adenokarcinoma pluća može pomoći stratifikaciji pacijenata u ranoj fazi bolesti, jer lepidični podtip ima povoljniju prognozu, papilarni i acinusni srednje povoljnu, a sa lošom prognozom povezan je mikropapilarni i solidni podtip. Histološki podtip eventualno može pomoći u određivanju kojoj fazi pacijenti rano treba da dobiju adjuvantne terapije, kao i koji je najpogodniji način njihovog liječenja.

5. Luo J, Huang Q, Wang R, et al. *Prognostic and predictive value of the novel classification of lung adenocarcinoma in patients with stage IB. J Cancer Res Clin Oncol 2016; 142: 2031-2040.*

U studiji 928 pacijenata sa stadijem IB invazivnog adenokarcinoma ukupno petogodišnje vrijeme preživljavanja bilo je 87%, a preživljavanje bez progresije bolesti (engl. Progression Free Survival – PFS) 73%. Međutim, samo 6 pacijenata je imalo lepidični podtip. Solidna forma je imala znatno lošiji PFS i ukupno preživljavanje (engl. Overview Survival - OS). U zaključku se navodi da je adjuvantna terapija uticala na preživljavanje bez recidiva, ali ne i ukupno preživljavanje.

6. Yang Z, Jing L, Rui W, Yuan L, Yunjian P, Deng C, Haichuan H et al. *The prognostic and predictive value of solid subtype in invasive lung adenocarcinoma, Scientific Reports 4, Article number, 2014; 7163.*

Analiza 1039 pacijenata kliničkog stadija I-III, od kojih je 186 bolesnika imalo solidni podtip tumora. Kod pomenutog podtipa patohistološki je nađena veća veličina tumora, prisutnija LV invazija i metastaze u drenažnim limfnim nodusima. Zaključak: solidno dominantni adenokarcinom ima znatno veće šanse udaljenog metastaziranja nego ostali podtipovi IAC. U urađenoj studiji ova forma ima znatno lošiji period bez progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljavanje (OS). Značajno je povezano sa muškim spolom, mlađim uzrastom i pušačkim statusom. Prema Zhang-u i sar., prognostička i prediktivna vrijednost invazivnog adenokarcinoma, zavise od veličine tumora ($P < 0,001$), limfovaskularne invazije ($P < 0,001$) i statusa limfnih čvorova ($P < 0,001$), kao i stadija bolesti.

7. *Kunio A, Yoshiteru K, Keiko H, Makatoya N, Yuk M, Yuzo T, et al, Excellent Prognosis of Lepidic-predominant Lung Adenocarcinoma: Low Incidence of Lymphatic Vessel Invasion as a Key Factor, Anticancer Research, 2014; vol. 34: 63153-3156.*

U istraživanju Araki K. i sar. analizirana su 64 pacijenta sa postoperativno dijagnosticiranim IAC (21 lepidični, 16 acinusnih, 24 papilarna i 3 solidna podtipa: T <2 cm, N0). Petogodišnji PFS za lepidični tip bio je 100%, za razliku od 73,7 % kod ostalih podtipova. Relaps bolesti nađen je kod 10 bolesnika (23,3%) sa sljedećim dominantnim histološkim podtipovima: tri acinusna (18,8%), šest papilarnih (25,0%), i jedan kod solidnog (33,3%) podtipa. Nijedan od pacijenata sa lepidično-dominantnim histološkim podtipom nije imao recidiv bolesti.

8. *M. Hamasaki, F. Katok, Koga, H. Hayashi, M. Aoki, Y. Miyake et al. Invasion of the inner and outer layers of the visceral pleura in pT1 size lung adenocarcinoma measuring ≤3 cm: correlation with malignant aggressiveness and prognosis, Virchows Archiv, November 2012, Volumen 461.*

Hamasaki M. i sar. su analizirali 124 pacijenta oboljelih od IAC (pT1 - stadij I) podijeljenih u tri grupe: I - bez invazije pleure, II - invazija samo unutrašnjeg sloja do elastične membrane, III - invazija svih slojeva pleure. Invazija vanjskog sloja izvan elastične membrane je bila značajno povezana s limfnim metastazama i LVI, naročito kod mikropapilarnog podtipa. Univarijantna analiza je pokazala značajnu povezanost između invazije pleure koja prolazi elastičnu membranu i loše prognoze.

9. *Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Ishii G, Morishita Y, Nishiwaki Y. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 Jul; 130(1): 160-165.*

Shimizu K. i sar. su analizirali 1074 pacijenta (T1-2, N0-2) podijeljenih u dvije grupe: sa pleuralnom (288 pacijenata; 26,8%) i ostatak pacijenata bez pleuralne invazije. Ukupno petogodišnje preživljavanje kod prve grupe je bilo 49,8%, a druge 76%. Takođe veći broj limfnih metastaza je bio kod grupe pacijenata sa pleurom infiltriranoj tumorom i kod ovih pacijenata histopatološki tumor je bio agresivniji. Komparirajući posmatrane parametre (PL i N), lošije preživljavanje je bilo kod pacijenata sa invazijom pleure. U Zaključak: Preživljavanje je bilo znatno bolje kod pacijenata bez pleuralne invazije. Status "N" nije bio presudan za bolji terapijski uspjeh kod ovih pacijenata. Pleuralna invazija je značajan prognostički faktor bez obzira na status drenažnih nodusa.

10. Sun W, Yang X, Liu Y, Yuan Y, Lin D. Primary Tumor Location Is a Useful Predictor for Lymph Node Metastasis and Prognosis in Lung Adenocarcinoma, 2017 Jan;18(1): 49-45.

Analiza 417 pacijenta sa IAC pluća dijametra do 4 cm., od kojih je 281 bilo lokalizovano periferno, a 136 centralno (statistički odnos centralno/periferno; $P < 0,001$). Centralno lokalizovani tumori su bili povezani sa limfovaskularnom invazijom, većim brojem patoloških mitozama i nuklearnom atipijom; $P < 0,001$) Učestalost nodalnih metastaza kod centralne pozicije je bilo u 81,5% slučajeva, a perifernih 42,6%; statistički $P < 0,001$. Zaključak: Lokalizacija plućnog adenokarcinoma je značajan prognostički faktor bolesti.

11. Li H, Hu H, Wang R, Li Y, Shen L, Sun Y, Chen H. Lung adenocarcinoma: Are skip N2 metastases different from non-skip? J Thorac Cardiovasc Surg. 2015 Oct;150(4):790-795.

Studija je pratila odnos patohistoloških karakteristika adenokarcinoma pluća kod 177 pacijenata i pojave skip (preskačućih) N2 metastaza. Maligne ćelije na ovom nivou (kod 45 pacijenata), su bile kod tumora sa manjom LVI, acinarnim podtipom i lokalizacijom tumora u desnom plućnom krilu. Preživljavanje bez recidiva (37,4%) i ukupno petogodišnje preživljavanje (60,7%), je bilo znatno bolje kod ovakvog patohistološkog nalaza ($P=0,005$). Kod tumora desnog plućnog krila taj procenat je bio 36,6%, odnosno 57,2% ($P=0,002$), a najbolje kod tumora dijametra do 3 cm- 43,1% i 74,6% ($P=0,004$).

Ostala literatura korištena u projektu:

1. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Medicinska Naklada - Zagreb, 2013; (1): 117-123.
2. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2011/2012; 10. Ausgabe, Berlin 2015.
3. https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte_s/651/bronchialkarzinom, pristupljeno: 21. Februar 2017.
4. Shields THE. Pathology of Carcinoma of the Lung. In: General Thoracic Surgery. Lippincott Williams and Wilkins. 2005; 6(2): 1455-1480.
5. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H, i sur. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. Clin Oncol. 2015; 3(1): 217-221.

6. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2): 69-90.
7. Mostert W, Stevenson M, Acharya C, Chan I, Walters K, Lamlertthon W, et al. Age- and sex-specific genomic profiles in non-small cell lung cancer. *JAMA.* 2010; 303(6): 535-543.
8. W. D.Travis, MD, E. Brambilla, MD, A. G. Nicholson, MD et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification, *J. Thorac Oncol.*, 2015; 10: 1243-1260.
9. Lee SM, Goo IM, Park CM, Lee HJ, Im JG. A new classification of adenocarcinoma: What the radiologists need to know, *Diagnostic and Interventional Radiology*, 2012; 18: 519–526.
10. Tunnissen E, Beasley MB, Borcuk AC, et al. Reproducibility of histopathological subtypes and invasion in pulmonary adenocarcinoma. An international interobserver study. *Mod Pathol* 2012; 25: 1574–1583.
11. Sakurai H, Asamura H, Miyaoka E, et al. Differences in the prognosis of resected lung adenocarcinoma according to the histological subtype: a retrospective analysis of Japanese lung cancer registry data. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 100–107.
12. American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1438–1446.
13. Yoshiya T, Mimae T, Tsutani Y, et al. Prognostic role of subtype classification in small-sized pathologic N0 invasive lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 1668–1673.
14. Oskar D. GN, Bjornsson J, Jonsson S, et al. Primary adenocarcinoma of the lung – histological subtypes and outcome after surgery: using the IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma. *APMIS* 2016; 124: 384–392.
15. Ferlay J, Soero Mataram I, Ervin M, et al. .GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France, International Agency for Research on cancer; 2014. <http://globocan.iarc.fr>, pristupljeno: 25. Mart 2017.
16. Devereux, TR, Taylor JA, Barrett JC. Molecular mechanisms of lung cancer. Interaction of environmental and genetic factors, *Chest* 1996; 109(3): 14S–19.
25. <https://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation> pristupljeno: 27. April 2017.
26. Jaković R. Grudna hirurgija, „Standardne metode resekcije pluća i bronhoplastične operacije, Narodna biblioteka Srbije“, Beograd, 2004; 132-174.

27. Asamura H, Chansky K, Crowley J et al.: The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncology*, 2015; 10: 1675-1684.
28. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thor Oncology*, 2016; (1): 39-51.
29. Guska S. Nova TNM klasifikacija plućnog krcinoma, u Osnovni principi savremene torakohirurške prakse, Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu; 2012: 723-735.
30. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 ;10(7): 990-1003.
31. Deterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT, The Etight Edition Lung Cancer Stage Classification, *Chest* 2017; 151(1): 193-203.
32. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*, 1994; 47: 1245-1251.
33. NCCI Dictionary of Cancer Terms - the length of time after primary treatment for a cancer ends that the patient survives without any signs or symptoms of that cancer. Revised 2015. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=> pristupljeno: 30. April 2017.
34. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE et al.: Early and locally advanced nonsmall-cell lung cancer (NSLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2014; 24(6): 89-98.
35. Peter D. Turnpenny, Sian Ellard. EMERY'S ELEMENTS OF MEDICAL GENETICS, Elsevier curchill livingstone, 2012; 109-113.

Izbor literature je odgovarajući?

DA

NE

IV.4 Ciljevi istraživanja

Primarni cilj istraživanja:

1. Utvrditi da li postoji razlika u vremenskom trajanju bez relapsa bolesti (engl. Disease Free Survival - DFS) kod invazivnog adenokarcinoma (IAC) pluća, u zavisnosti od podtipova i primarnih postresekcionih patohistoloških karakteristika (LVI, PL, pT) tumora.

Sekundarni ciljevi istraživanja:

1. Analizirati odnos statusa drenažnih limfnih nodusa (N) kod invazivnog adenokarcinoma pluća, u zavisnosti od podtipa i primarnih postresekcionih patohistoloških karakteristika (LVI, PL, pT) tumora.
2. Analizirati odnos preživljavanja slobodnog od bolesti (DFS) i tipova IAC pluća u zavisnosti od komorbiditenog indeksa domaćina (pacijenta).
3. Analizirati učestalost pojavljivanja podtipova IAC, u odnosu na spolnu i starosnu strukturu oboljelih, pušačke navike i postojanje porodičnog maligniteta - skoro uvijek poznat.
4. Odrediti odnos podtipova IAC pluća i lokalizacije pojavljivanja u plućnom parenhimu (centralno/periferno i prema anatomskim performansama).

Ciljevi istraživanja su odgovarajući?

DA

NE

IV.5 Hipoteze istraživanja: glavna i pomoćne hipoteze

Nulta (negativna) hipoteza:

Podtipovi invazivnog adenokarcinoma pluća nemaju zavisnost od veličine i lokalizacijetumora, prisustva/odsustva limfovaskularne invazije, prisustva/odsustva pleuralne infiltracije, zahvaćenosti drenažnih limfatika malignim ćelijama, te ne utiču na trajanje vremenskog perioda od završetka tretmana do pojave relapsa bolesti.

Primarna (pozitivna) hipoteza:

Podtipovi invazivnog adenokarcinoma pluća imaju zavisnost od veličine i lokalizacije tumora, prisustva/odsustva limfovaskularne invazije, prisustva/odsustva pleuralne infiltracije, zahvaćenosti drenažnih limfatika malignim ćelijama, te navedeni parametri direktno utiču na trajanje vremenskog perioda od završetka tretmana do pojave relapsa bolesti.

Hipoteze istraživanja su jasno definisane?

DA

NE

IV.6 Očekivani rezultati hipoteze

1. Analizirajući veliki broj radova iz relevantnih baza podataka a koji se bave navedenom problematikom, očekivati je kraći period bez relapsa bolesti kod pacijenata sa dominantnim solidnim i mikropapilarnim podtipom IAC pluća.
2. Kako parametar "invazija" nije jasno definisan, a zavisi od više karakteristika tumora, (odnosa podtipova IAC pluća i primarnih postresekcionih histopatoloških karakteristika), očekujem međuzavisnost i zavisnost na utvrđeni vremenski period bez relapsa bolesti.
3. Očekivati je da će veći indeks komorditeta imati negativan uticaj na ukupno preživljavanje pacijenata, nego na vrijeme slobodno od relapsa bolesti.
4. Pretpostavljam da će prisustvo porodičnog maligniteta kod pacijenata uključenih u ovo istraživanje imati uticaja na vrijeme slobodno od relapsa bolesti.

Značaj rezultata istraživanja se ogleda se u činjenici da je najveći broj sličnih istraživanja baziran na praćenju vremena preživljavanja slobodnog od progresije bolesti (PFS) koje obuhvata vrijeme preživljavanja u toku terapije i vrijeme nakon terapije do pogoršanja, odnosno registrovane progresije bolesti, odnosno smrti pacijenta ukoliko se ona desi prije naredne linije tretmana.

Ovo istraživanje će pratiti vrijeme preživljavanja slobodno od bolesti, relapsa, a koje čini vrijeme nakon završenog adjuvantnog tretmana, vrijeme bez ikakvih znakova i simptoma bolesti, do registrirane progresije bolesti. Na ovaj način se dobiva stvarno vrijeme života neopterećenog tretmanima koji u konkretnoj bolesti smanjuju kvalitet života pacijenta. Na ovaj način je jedino moguća komparacija dužine preživljavanja, obzirom da u različitim stadijima invazivnog adenokarcinoma pluća (IA – IIIA) dužina tretmana je različita.

Također, do sada ne postoje studije koje su pratile dužinu preživljavanja slobodnog od relapsa, invazivnog adenokarcinoma pluća, u komparaciji sa komorbiditetnim indeksom pacijenta, po čemu se također karakterizira originalnost ovog istraživanja.

Očekivani rezultati predstavljaju značajan naučni doprinos? DA NE

IV.7 Plan rada i vremenska dinamika

Hronologija istraživanja je planirana u tri faze:

1. **Prva faza** podrazumijeva fazu probira i uključivanja ispitanika u studiju, sa potpisivanjem informiranog pristanka, selekcije podataka koji su relevantni i potrebni za istraživanje (navedeni u metodologiji), te formiranje adekvantne baze podataka. Vremenski predstavlja period postoperativnog toka i adjuvantnog onkološkog liječenja pacijenta, shodno standarnom protokolu.
2. **Druga faza** predstavlja vrijeme praćenja pacijenta, mjereno u mjesecima, a nakon završenog kompletnog radio-hemoterapijskog adjuvantnog liječenja, do radiološki dokumentovanog relapsa bolesti ili smrti pacijenta. Praćenje pacijenata je ograničeno na tri godine i to u prvoj godini po završenom tretmanu svaka 2 mjeseca, u drugoj godini svaka tri mjeseca, a u trećoj godini svakih 6 mjeseci. U slučaju kliničkih indikacija reevaluacija stanja pacijenta i osim planiranih termina.
3. **Treća faza** je sumiranje podataka, statistička obrada istih, pisanje rada, komparacija podataka sa onim iz relevantnih baza, a koji tretiraju navdenu problematiku, te određene preporuke, dileme i zaključci.

Plan rada i vremenska dinamika su odgovarajući?

DA

NE

IV.8 Metod i uzorak istraživanja

Ispitanici

U istraživanje pod napred navedenim naslovom bila bi uključena grupa selektiranih pacijenata, operiranih od invazivnog adenokarcinoma pluća stadija I - IIIA, a kod kojih je definitivno potvrđena navedena dijagnoza u plućnom resektatu i kod kojih je obavljena patohistološka ekspertiza svih hirurški ekstripiranih limfnih nodusa pluća i medijastinuma.

Protokol istraživanja i dokumentacija

Istraživanje bi bilo prospektivno, kliničko i manipulativno, provedeno na uzorku od minimalno 100 liječenih pacijenata, svih starosnih i spolnih skupina sa dokazanim IAC pluća. Planirano istraživanje bi počelo nakon dobijanja potrebnih saglasnosti i dozvola, uključujući potpisani informativni pristanak pacijenta (*prilog 1. u projektu*), uz poštivanje principa etičkog kodeksa i tajnosti podataka ispitanika. Podaci potrebni za analizu bi bili preuzeti iz medicinske dokumentacije navedenih ustanova.

Pacijenti bi bili podijeljeni u pet grupa, na osnovu definitivnog postresekcionog histopatološkog nalaza, a shodno važećoj histopatološkoj podjeli invazivnog adenokarcinoma (IAC) pluća, preporučenoj od strane SZO (2015. godine) i to:

- Grupa I: dominantno lepidični podtip IAC pluća,
- Grupa II: dominantno acinarni podtip IAC pluća,
- Grupa III: dominantno papilarni podtip IAC pluća,
- Grupa IV: dominantno mikropapilarni podtip IAC pluća i
- Grupa V: dominantno solidni podtip IAC pluća [8, 17].

Kriteriji za uključenje pacijenata u istraživanje bili bi:

- Kompletno resecirani IAC pluća (bez ostatne bolesti – R0)
- ECOG PS 0 – 1
- Potpisan informirani pristanak pacijenta i istraživača
- Pacijenti ≥ 18 godina
- Pacijenti sposobni da sarađuju sa protokolom istraživanja
- Adekvatna hematološka funkcija: L $>2500/\mu\text{l}$ i $<15000/\mu\text{l}$, hemoglobin >9.0 g/dl, Tr $>100000/\mu\text{l}$
- Adekvatna organska funkcija: AST, ALT i alkalna fosfataza $<2,5$ X gornja granica normale, INR i aPTT $<1,5$ X gornja granica normale, kreatinin klirens >50 ml/min po Cockcroft-Gault jednačini [25].
- Bez anamneze maligne bolesti unazad 5 godina.
-

Kriteriji za isključenje pacijenata iz istraživanja bili bi:

- Ostatna bolest (na malignitet pozitivna rezna margina)
- Koagulopatije
- Serumski albumin $< 2,5$ g/dl
- Anamneza autoimune bolesti
- Pacijenti sa aktivnim hepatitisom B i C
- Anamneza transplantacije solidnog organa i alogene transplantacije koštane srži
- Značajna kardiovaskularna bolest (NYHA klasifikacija II i više), nestabilne aritmije ili nestabilna angina pectoris.

Metode rada

Prije prisupa resekcijom zahvatu, svi ispitanici će proći sistem dijagnostike koji treba uspostaviti patohistološku dijagnozu, cTNM stadij bolesti, procjenu resektabilnosti i procjenu ostalih uslova za uvođenje u opštu anesteziju.

Resekcioni zahvat

Torakohirurško liječenje će se sprovesti nakon postavljene indikacije od strane Konzilija za maligne bolesti pluća, a planirani resekcioni zahvat će se raditi u opštoj separisanoj anesteziji sa položajem pacijenta u lateralnom dekubitalnom položaju, ako isto bude „dozvoljavao“ nodalni status medijastinuma i torakoskopska inspekcija pleuralne šupljine. Standardnim torakotomijskim pristupom će se otvarati zid grudnog koša i pristupati u grudnu šupljinu. Nakon procjene potrebnog nivoa resekcije, pripadajuće vaskularne strukture će se sukcesivno presijecati nakon proksimalnog duplog i distalnog transfiksacionog ligiranja ili vaskularnim katerima/staplerima. Bronh će se uvijek resecirati sa adekvatnim staplerima, uz dodatnu prezervaciju bataljka okolnim tkivom kod nivoa pulmektomije. Disecirani limfni nodusi će se separatno odvajati, uz numeričko označavanje istih prema Dresler-Mountainovoj modificiranoj mapi i slati na histopatološku analizu, kao i plućni resektat. Drenaža pleuralne šupljine i zatvaranje iste će se raditi na standardan način [26, 27, 28].

Definitivna histopatološka analiza resektata

Plućni resektat i disecirani nodusi će se fiksirati u 10% pufersanom formalinu (formaldehidu) na sobnoj temperaturi, u trajanju do 24 sata (dužina fiksacije uzorka je direktno zavisna od vrste i debljine uzorka, po principu da formalin penetrira kroz tkivo brzinom 0.5-1 mm na sat). Potom će se uzorci dehidrirati u alkoholu rastuće koncentracije, prosvjetljeni u hloroformu kalupiti u odgovarajuće parafinske blokove, rezati na kliznom mikrotomu na debljinu 4-5 mikrona, deparafinizirati, bojiti standardnim (Hematoxylin-eosin) bojenjem i analizirati od strane patologa na mikroskopu Olympus povezanog sa računarom, operativnim programom CellSens Standard i pripadajućom Olympus kamerom.

Parametri posmatranja

Pored standardnih podataka koji su sastavni dio ovakvog istraživanja, u analizu su na osnovu pisanog definitivnog histopatološkog nalaza resektata uključeni sljedeći parametri:

Odnos tumora prema vaskularnim i limfnim strukturama će biti praćen kao:

- Limfovaskularna invazija (LVI +) – prisutna i
- Limfovaskularna invazija (LVI -) – odsutna [29].

Odnos tumora prema pleuri (PL) će biti praćen prema važežoj Hammarovoj podjeli kao:

- PL0 – tumor zahvata pleuralno vezivo ispod elastične ploče (lamine),
- PL1 – tumor probija elastičnu ploču (laminu),
- PL2 – tumor zahvata površinu visceralne pleure i
- PL3 – tumor zahvata parijetalnu pleuru [29].

Veličina tumora (T) bi se evidentirala prema opisu deskriptora prema važežoj (osmoj) TNM klasifikaciji (SZO, januar 2017. godine):

- T1 – tumor veličine ≤ 3 cm,
- T2 – tumor veličine > 3 cm i ≤ 5 cm,
- T3 – tumor veličine > 5 cm i ≤ 7 cm i
- T4 – tumor > 7 cm [27, 28, 30, 31].

Status drenažnih limfnih čvorova (N) će biti evideniran prema Mointan-Dresler-ovoj numeričkoj mapi, a što odgovara važežoj TNM klasifikaciji (SZO, januar 2017. godine):

- N0 – ne postoje metastaze u regionalnim limfnim čvorovima,
- N1 – metastaze prisutne u nodusima pozicije 10-14,
- N2 – metastaze prisutne u nodusima pozicije 1-9 [27, 28, 31].

Lokalizacija tumora u plućnom parenhimu će biti evidentirana u odnosu na poziciju:

- centralno/periferno i
- prema anatomskim performansama (lobusima; desno/lijevo) [4, 26].

Broj i težina pratećih bolesti kod ispitanika bi bili prikazani zbirnom bodovnom skalom osnovnog i prilagođenog Indeksa komorbiditeta po Charlsonu (*prilog 2. u projektu*).

- 0 bodova – nema komorbiditeta,
- 1-2 boda – nizak komorbiditet,
- 3-4 boda – umjeren komorbiditet i
- ≥ 5 bodova – visok komorbiditet [32].

Onkološki tretman sastoji se u aplikaciji 4 ciklusa platinskog dubleta, osim stadija bolesti pT1aN0M0, PL 0, LVI -, koji se postresekciono samo prati. U slučaju LVI+ i PL1 i više, nakon provedene adjuvantne kemo-terapije ordinira se i radio-terapija na medijastinum i mjesto primarnog procesa [34].

Prisustvo pušačkih navika (dužina pušačkog staža u godinama, prosječni broj dnevno konzumiranih cigareta), kao podaci postojanja maligniteta kod bliskih srodnika, će biti evidentirani iz istorije bolesti pacijenta, kao standardni anamnestički podaci uzeti prilikom prijema. Prisustvo maligniteta bi bilo podijeljeno u grupama, a prema vertikalnom i pobočnom rodoslovu (*prilog 3. u projektu*) [35].

Metod i uzorak istraživanja su odgovarajući?

DA

NE

IV.9 Mjesto, laboratorija i oprema za eksperimentalni rad

Naše istraživanje predstavlja prospektivnu kliničku opservacijsku (neeksperimentalnu) studiju longitudinalnog tipa.

Tretman ispitanika koji su uključeni u istraživanje je identičan dijagnostičko-terapijskom tretmanu ostalih pacijenata, shodno standardnom dijagnostičkom protokolu.

Bronhopulmološka obrada pacijenta će biti urađena na Klinici za plućne bolesti KCU u Sarajevu, a podrazumjevat će određivanje cTNM stadija bolesti, procjenu resektabilnosti/operabilnosti promjene, pulmološki status za planirani nivo resekcije i kardiološki status mogućnosti uvođenja pacijenta u anesteziju i torakohirurški zahvat.

Resekcini zahvat će biti urađen u opštoj separisanoj anesteziju standardnim torakotomijskim pristupom na Klinici za torakalnu hirurgiju KCU-Sarajevo, a kako je navedeno u metodologiji rada.

Patohistološka analiza resektata će bitu urađena na Odjeljenu kliničke patologije i citologije KCU-Sarajevo, a podrazumjevat će standardnu patohistolšku ekspertizu resektata, te imunohistohemijska bojenja i parcijalno određivanja tumorskih biomarkera.

Adjuvantni radoiterapijski tretman i hemoterapijsko liječenja će biti sprovedeno na Odjeljenju za maligne bolesti pluća Klinike za plućne bolesti i Klinici za radio-onkologiju ustanove KCU-Sarajevo.

U slovi za eksperimentalni rad su odgovarajući?

DA

NE

IV.10 Metode obrade podataka

Statistička obrada će biti urađena u SPSS (Statistical Package Social Sciences – Version 19) programu, uz primjenu odgovarajućih statističkih metoda. Rezultati će biti izraženi kao srednja vrijednost (\bar{X}) i standardna greška aritmetičke sredine (SEM) za varijable koje će imati normalnu distribuciju, te kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila) za varijable koje neće imati normalnu distribuciju. Normalnost raspodjele varijabli će biti testiran Shapiro-Wilk-ovim testom. Za varijable koje će pratiti normalnu raspodjelu u komparativnoj analizi nezavisnih varijabli će se koristiti Student-ov t test.

Za zavisne varijable koje će pratiti normalnu raspodjelu koristit će se upareni t test ili jednofaktorski ANOVA test kod ponovljenih mjerenja, odnosno zavisno od broja ponovljenih mjerenja. Za varijable koje neće pratiti normalnu raspodjelu u komparativnoj analizi nezavisnih varijabli koristit će se Mann-Whitney U test. Za zavisne varijable koje neće pratiti normalnu raspodjelu bit će korišten Wilcoxon test ili Friedmanov test, zavisno od broja ponovljenih mjerenja. Za nominalne i ordinalne varijable će se koristiti Hi-kvadrat test. U slučajevima kada učestalost bude manja od očekivane bit će urađen Fisherov egzaktni test. Vremenski period remisije bolesti će se analizirati metodom Kaplan-Maier. Sagledavanje prognostičkog značaja analiziranih parametara vršit će se pomoću Cox-ove hazardne regresione analize. P vrijednosti $<0,05$ će se smatrati statistički signifikantnim.

Predložene metode su odgovarajuće?

DA

NE

V ZAKLJUČAK

Kandidat je podoban	<u>DA</u>	NE
Tema je podobna	<u>DA</u>	NE

Obrazloženja (do 500 karaktera):

Na osnovu uvida u projekat istraživanja, priloženu dokumentaciju, biografiju i bibliografiju, zaključujemo da kandidat mr. sci. med. Kemal Grbić ispunjava sve propisane uslove za odobrenje teme pri izradi doktorske disertacije shodno važećim propisima Zakona o visokom obrazovanju i Statuta Univerziteta u Banjoj Luci. Kandidat je pokazao sposobnost da jasno definiše probleme i ciljeve istraživanja, da vlada dizajnom istraživanja i izborom metodologije naučno-istraživačkog rada.

Istraživanje je planirano uz primjenu zakonskih, etičkih i naučno-istraživačkih načela. Predložena tema je stručno aktuelna, zanimljiva sa naučne tačke gledišta, kao i sa mogućnosti kliničke i naučne primjene rezultata. Istraživanje obuhvata metode koje predstavljaju standardnu metodologiju i preporuke istraživanja.

Članovi Komisije daju pozitivnu ocjenu i preporuku Nastavno-naučnom vijeću Medicinskog fakulteta u Banja Luci, da se ova preporuka prihvati i projekat kandidata pod naslovom: „POSTRESEKSIONI HISTOLOŠKI STATUS KAO PROGNOСТИČKI FAKTOR RELAPSA BOLESTI KOD INVAZIVNOG ADENOKARCINOMA PLUĆA“, uputi u dalju proceduru za izradu disertacije.

Juli, 2018.godine

POTPIS ČLANOVA KOMISIJE:

Prof. dr Slavko Grbić, venredni profesor

Uža naučna oblast: Hirurgija/Torakalna hirurgija
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci

Prof. dr sc. Slavko Grbić

Predsjednik komisije

Prof. dr Bakir Mehić, redovni profesor

Uža naučna oblast: Interna medicina
Pulmologija/Torakalna onkologija
Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu

Član 1

Prof. dr Mirko Stanetić, redovni profesor

Uža naučna oblast: Interna medicina/ Pulmologija
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci

Prof. dr sc. med. Mirko Stanetić
specijalista za bolesti pluća,
redovni profesor Univerziteta u Banjoj Luci,
uža naučna oblast interna medicina

Član 2

Prof. dr Dejan Đurić, venredni profesor

Uža naučna oblast: Hirurgija/Torakalna hirurgija
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Prof. dr Dejan Đurić
grudni hirurg

Rezervni član 3