



Примљено:	12.3.2020.	Образац:
Орг. јед.	Број	Прилог
	18/410/20	

IZVJEŠTAJ *o ocjeni urađene doktorske disertacije*

I PODACI O KOMISIJI

Nastavno-naučnom vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci Senatu Univerziteta u Banjoj Luci

Nastavno-naučno vijeće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, na III redovnoj sjednici održanoj dana 24.02.2020. godine, donijelo je odluku broj: 18/3.183/2020 o imenovanju Komisije za ocjenu i odbranu urađene doktorske disertacije kandidata Kemala Grbića pod nazivom

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

Imenovana je Komisija u sljedećem sastavu:

1. Dr Mirko Stanetić, redovni profesor, uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, predsjednik;
2. Dr Slavko Grbić, vanredni profesor, uža naučna oblast Hirurgija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, komentor i član;
3. Dr Zlatan Zvizdić, vanredni profesor, uža naučna oblast Hirurgija, Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu, član;
4. Dr Dragana Lončar Stojiljković, docent, uža naučna oblast Hirurgija sa anesteziologijom, Vojnomedicinska akademija u Beogradu, rezervni član.

Nakon detaljnog pregleda urađene doktorske disertacije kandidata mr.sci. med. Kemala Grbića, članovi Komisije podnose Nastavno-naučnom vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci i Senatu Univerziteta u Banjoj Luci sljedeći izvještaj:

II PODACI O KANDIDATU

Kemal (Husein) Grbić je rođen 03.07.1968. godine u Sanskom Mostu, SR Bosna i Hercegovina, SFRJ (danas Bosna i Hercegovina). Studijski program Opšte medicine kandidat je započeo na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci, a završio marta 1999. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Sarajevu i stekao zvanje doktora medicine. Godine 2010. je upisao postdiplomski studij na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci, gdje je nakon položenih ispita predviđenih planom i programom 01. marta 2013. godine uspješno odbranio magisterski rad pod naslovom „*Učestalost N1 i N2 metastaza u odnosu na lokalizaciju, vrstu, veličinu i stepen diferenciranosti nemikrocelularnog karcinoma pluća*“ i stekao zvanje magistra medicinskih nauka za naučnu oblasti Hirurgija.

III UVODNI DIO OCJENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Naslov doktorske disertacije mr. sci. Kemala Grbića je:

„**Postresekcion histološki status kao prognostički faktor relapsa bolesti kod invazivnog adenokarcinoma pluća**“.

Tema doktorske disertacije prihvaćena je od strane Nastavno-naučnog vijeća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci odlukom broj: 18/3.584/2018, na VI redovnoj sjednici održanoj dana 12.09.2018. godine.

Senat Univerziteta u Banjoj Luci je na svojoj 28. sjednici održanoj dana 27.09.2018. godine, pod brojem 02/04-3.2536-87/18, donio je Odluku za davanje saglasnosti na Izvještaj o ocjeni podobnosti teme, kandidata i mentora za izradu doktorske disertacije na Medicinskom fakultetu u Banjoj Luci, doktoranta mr. sci. Kemala Grbića na temu „Postresekcion histološki status kao prognostički faktor relapsa bolesti kod invazivnog adenokarcinoma pluća“.

Sadržaj urađena doktorske disertacije izložen je u sljedećim poglavljima:

1. Uvod napisan na 21 stranici,
2. Hipoteza napisana na 1 stranici,
3. Ciljevi istraživanja napisani na 1 stranici,
4. Materijal i metode rada napisane na 7 stranica,
5. Rezultati su prikazani na 41 stranici,
6. Diskusija napisana na 19 stranica,
7. Zaključci su napisani na 2 stranice,
8. Literatura je obuhvatila 15 stranica,
9. Spisak skraćenica je prikazan na 2 stranice.

Doktorska disertacija kandidata je urađena prema „Pravilniku o sadržaju, izgledu i digitalnom repozitorijumu doktorskih disertacija na Univerzitetu u Banjoj Luci“. Tehnički i stilski je temeljito izvedena, napisana u Microsoft Word-u, latiničnim pismom, frontom Times New Roman na 126 stranica, veličine A4, a potom konvertovana u PDF format. Sadrži 21 sliku, 53 tabele i 3 priloga.

Na početku disertacije se nalazi 8 stranica koje nisu numerisane, a odnose se na naslov i sažetak rada, uz prevod na engleski jezik, zahvalnica i sadržaj. Na kraju disertacije su prilozi, tri od strane kandidata potpisane izjave i kratka biografija autora. Navedeno je 173 literaturnih izvora, a korišten je „Vancouver“ način citiranja.

U prvoj cjelini (str. 1 – 21) su decidno prikazani epidemiološki podaci u svijetu, Bosni i Hercegovni, te zemljama okruženja, a koji se odnose na učestalost oboljevanja i umiranja od nemikrocelularnog karcinoma (Non Small Cell Lung Cancer – NSCLC) pluća uopšte. Pozivajući se na najnovije statističke izvještaje kandidat je na jasan i konkretni način prikazao problematiku naglog povećanja stope morbiditeta i mortaliteta od adenokarcinoma pluća, rasne, polne, geografske, sociološke i etiološke faktore oboljevanja. Opisana je kancerogeneza u odnosu na najnovija saznanja iz ove oblasti i dat pregled dijagnostičkih, prognostičkih i prediktivnih markera koji se mogu koristiti u odabiru modaliteta liječenja. Jasno je prikazana revidirana patohistološka klasifikacija iz oblasti plućnog adenokarcinoma, gdje se prvi put uvodi pojam invazivne forme tumora (invazivni adenokarcinom pluća – IAC). Prezentiran je prognostički značaj limfovaskularne, limfonodularne i pleurane invazije, te veličine i stadija bolesti, a prema posljednjem TNM stejdžingu.

U drugoj cjelini (str. 22) su predstavljenje hipoteze istraživanja prikazane kao nulta i pozitivna. Uzeta je radna pretpostavka da patohistološki podtipovi IAC-a, imaju zavisnost od veličine i lokalizacije tumora, pleuralnog, nodalnog i limfovaskularnog statusa na period bez relapsa bolesti (Disease Free Survival – DFS).

U trećoj cjelini (str. 23) su precizno formulisani ciljevi istraživanja u formi glavnog i sporednih ciljeva. Glavni cilj je koncipiran kako je prethodno navedeno u hipotezi, dok sporedni ciljevi analiziraju odnos primarnih patohistoloških karakteristika tumora sa komorbiditetnim rizikom pacijenta, pušačkim statusom i postojanjem porodičnog maligniteta, a na period bez relapsa bolesti.

Četvrta cjelina (str. 24 – 29) predstavlja implementaciju istraživačkog projekta, etičke aspekte, hronologiju i faze istraživanja, te opisuje parametre praćenja koji su navedeni u ciljevima rada. Dio ovog poglava decidno navodi način prikupljanja podataka, uslove selekcije pacijenata, formiranje grupe za praćenje, parametre uključenja i isključenja ispitanika u studiju, te način statističke analize podataka i prezentacije rezultata.

U petom dijelu (str. 30 – 72) su rezultati istraživanja koji se nadovezuju na plan analiza i testiranje postavljenih hipoteza, a direktno su povezani sa definisanim ciljevima ovog istraživanja. U disertaciju su rezultati pregledno prikazani, prezentuju struktuiranu kolekciju različitih podataka, kombinacija se teksta, tabela i grafikona, u kojima se jasno, sažeto, tačno i logičnim redom saopšteni najvažniji nalazi istraživanja. Rezultati su potpuni, pružaju sve informacije potrebne za diskusiju i zaključivanje. Način prezentacije rezultata je adekvatan i vodilo se računa da se informacije prikazane na jedan način ne ponavljanja.

Šesti dio (str. 73 – 91) predstavlja diskusiju o dobijenim rezultatima istraživanja i njihovo povezivanje sa istim ili sličnim rezultatima drugih autora. Predstavljeni su i obrazloženi razlozi ovoga rada, te raspravljene su primarne postresekcijske patohistološke karakteristike invazivnog adenokarcinoma pluća kao pojedinačni i sublimirani faktori na trajanje vremena bez relapsa bolesti kod posmatrane grupe ispitanika. Prikazan je naučni i pragmatični doprinos ovog rada kod pacijenata kompletno hirurško-onkološki tretiranih.

U sedmoj cjelini (str. 92 i 93) su zaključci, u kojem je kandidat na jasan i sistematičan način napravio sintezu između saznanja i naučnih činjenica iznesenih u okviru ove disertacije, dobijenih na osnovu rezultata sprovedenih istraživanja i testiranja hipoteza, a prema prethodno postavljenim ciljevima.

Osmo poglavlje (str. 94 – 111) sadrži spisak korištene literature u okviru sprovedenog istraživanja i sprovedene diskusije urađenih u okviru ove doktorske disertacije.

Deveti dio (str. 112 i 113) predstavlja spisak skraćenica sa pojašnjnjima, a koje su korištene prilikom pisanja rada.

Sastavni dio ove doktorske disertacije predstavlja obrazac informiranog pristanka pacijenta o saglasnosti na dobrovoljno učestvovanje u istraživanju, tablica osnovnog i prilagođenog indeksa komorbiditeta prema Charlsonu, šema vertikalnog i horizontalnog rodoslova, tri od strane doktoranta potpisane izjave i kratka biografija autora rada.

IV UVOD I PREGLED LITERATURE

IV-1. Razlog poduzetog su istraživanja, problem, predmet, ciljevi i hipoteze;

Adenokarcinom je postao najčešći patohistološki tip primarnog malignog tumora u grupi nemikrocelularnog karcinoma pluća. U zadnjih 10 godina bilježi se porast od 40 – 60 % novootkrivenih slučajeva, te je procentualno ispred malignoma pluća porijekla pločastog epitelja, a koji su ranije bili vodeći u skupini NSCLC-a, dok procentualni udio adenokarcinoma u nekom dijelovima svijeta iznosi čak 69% među primarnim plućnim malignomima. Zbog svoje periferne lokalizacije u parenhimu, dugog evolutivnog toka i prikrivene kliničke slike, dijagnoza se najčešće postavlja u odmakloj fazi bolesti, kada je reseckioni tretman limitiran i šansa za potpunim izlječenje svedena na minimum.

Novom patohistološkom klasifikacijom adenokarcinoma pluća tumori su podjeljeni u grupe identičnog biološkog, kliničkog i genetskog profila, a u cilju standardiziranja dijagnostičkih i terapijskih preporuka. Strategija klasifikacije se bazira na multidisciplinarnom pristupu u dijagnostici tumora, a koja uključuje klinička, radiološka, hirurška, molekularna i onkološka pitanja, ali se prevenstveno bazira na histologiji. Prvi put se uvodi termin „invazivni adenokarcinom pluća“ prema dominaciji izgleda arhitektonike rasta i/ili nuklearne atipije, te odnosa prema limfovaskularnim strukturama, uz dodavanje ostalih izgleda zastupljenih procentualno više od 5%. Udio invazivnog adenokarcinoma pluća u ukupnom broju patohistološki analiziranih resektata se kreće 70 – 90%.

Na osnovu navedenog, kandidat je u svojoj disertaciji jasno definisao **problem**, a koji predstavlja permanentni porast oboljevanja od adenokarcinoma pluća, te prikriveni klinički tok i dijagnosticiranje bolesti najčešće u fazi nemogućeg komplettnog izlječenja, te loše prognoze. Kandidat je takođe objektivno i argumentovano pokazao da je **predmet istraživanja**, tj patohistološki izgledi invazivnog adenokarcinoma pluća i ostale primarne postresekcione patohistološke karakteristike u korelaciji sa vremenskim periodom bez relapsa bolesti kod (DFS), kod pacijenata kompletno hirurško-onkološko tretiranih. Regresionom analizom je pokazano da su patohistološki izgledi tumora i ostale primarne karakteristike markeri i nezavisni prediktori očekivanog trajanje vremena bez vraćanja bolesti.

Naučni cilj istraživanja je sticanje novih saznanja o navedenom problemu, odnosno prikaz koliko primarne postresekciione karakteristike tumora mogu biti parametar trajanje perioda bez relepsa bolesti kod navedenih ispitanika, a što je kandidat pokazao tokom prezentacije i diskusije rezultata. Kandidat je formulisao *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 patohistološkog izgleda (podtipova) i primarnih postresekcionih patohistoloških karakteristika (LVI, PL, pT) tumora,

dok su *sekundarni ciljevi* bili:

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

Na osnovu definisanog problema, predmeta i cljeva istraživanja postavljena je radna *hipoteza* rada koja glasi: „Patohistološki izgledi (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“.

IV-2. Pregled prethodnih istraživanja

Pregled relevantne literature korištene u uvodnom dijelu doktorske disertacije daje uvid u aktuelnost i značaj ovog istraživanja. Kandidat je u uvodu koncizno naveo demografske, etiološke, sociološke, statističke i medicinske osobine i problematiku invazivnog plućnog adenokarcinoma koristeći najnovije literarne izvore. Polazne reference rada predstavljaju izvještaji o novoj patohistološkoj klasifikaciji tumora pluća, pleure, srca i timusa, gdje se jasno opisuju patohistološke forme invazivnog adenokarcinoma, a što je predmet ovog istraživanja [1 – 4].

Vodeći se navedenom klasifikacijom, ostala istraživanja su pokazala da agresivnost histoloških izgleda invazivnog adenokarcinoma pluća u smislu toka bolesti je različita. Acinarni i papilarni podtipovi imaju srednju prognostičku vrijednost, dok je kod mikropapilarnog i solidnog tipa očekivati loš terapijski ishod u smislu invazije drenažnih limfnih čvorova, čestih udaljenih metastaza kao prvog znaka oboljenja, čestih relapsa i recidiva bolesti, kao i kraćeg ukupnog petogodišnjeg preživljavanja [4, 5 – 8].

Tako su *Yoshizawa i sar.* kod 514 kompletno tretiranih pacijenta stadija IA i IB, su imali petogodišnje preživljavanje od 90% kod papilarnog, 84% kod acinarnog, te 67% kod mikropapilarnog i 61% kod solidnog obrasca [9]. U studiji *Fan-a i sar.* (177 pacijenata stadija-T1a,N0) petogodišnji period bez progresije bolesti (Progression Free Survival – PFS) za papilarni izgled je bio 92%, acinarni 83%, mirkopapilarni 67%, te solidni 58% [10]. *Sicca i sar.*, su prateći 366 pacijenta našli udaljene metastaze u 100% slučajeva kod mikropapilanog, 86% solidnog, te 42% acinarnog i 23% papilarnog patohistološkog izgleda tumora[11].

Kandidat je u uvodnom dijelu rada jasno naveo da agresivnost patohistoloških izgleda tumora zavisi i od ostalih primarnih patohistoloških karakteristika, a citirajući istraživanja koja to pokazuju. Naveo je nekoliko istraživanja koji pokazuju da je prisustvo limfovaskularne invazije faktor lošeg ishoda kod oboljelih od plućnog adenokarcinoma [12 – 14]. Da je LVI nezavisni prognostički faktor lošeg toka bolesti pokazali su *Funai i sar.*, koji su prateći 229 ispitanika operativno tretiranih zbog adenokarcinoma pluća veličine do 3 cm imali lošije petogodišnje preživljavanje kod ispitanika koji su imali LVI u tumoru, u odnosu na one kod kojih LVI u tumoru nije nađena (70,9% vs. 94,5%) [15]. *Fan i sar.* su pratili 177 od adenokarcinoma operiranih pacijenata sa tumorima veličine do 2 cm. Oboljeli sa prisutnom LVI, bez obzira na izgled tumora, su imali više relapsa bolesti unutar petogodišnjeg praćenja (87,5% vs. 72,1%) [16]. Grupa japanskih autora (*Norifumi i sar.*) je pratila 315 pacijenata sa adenokarcinom pluća svih dominacija, kod kojih su tumori bili manji od 3 cm. Našli su viši udio recidiva bolesti kod onih koji su imali prisutnu LVI u odnosu na tumore bez prisustva LVI (96,2% vs. 70,7%) [17]. Citirao je istraživanja koja su pokazala da je stepen zahvaćenosti pleuralnih slojeva direktno proporcionalan češćoj pojavi nodalnih metastaza, češćih relapsa bolesti i kraćeg preživljavanja [18–20]. Prateći 355 pacijenata sa periferno lociranim tumorom stadija PL1 i PL2, *Hung i saradnici* su imali znatno veću učestalost pleuralnih izljeva, češće recidive i kraće preživljavanje kod grupe ispitanika sa većim stepenom pleuralne invazije [21]. *Shimizu K. i sar.* su analizirali 1074 pacijenta (T1-2, N0-2) podijeljenih u dvije grupe: sa pleuralnom i bez pleuralne invazije. Preživljavanje je bilo znatno bolje kod pacijenta bez pleuralne invazije [22].

Kandidat je takođe u svom istraživanju kao deskripciju veličine/ekstenzivnosti tumora, te stepen invazije drenažnih limfnih nodusa koristio novu TNM klasifikaciju bolesti koja je važeća od januara 2017. godine [23 – 26]. Navedena podjela je u uvodnom dijelu rada slikovito i tekstualno jasno predstavljena. U daljem dijelu istraživanja navedene varijable su korelirane sa patohistološkim izgledima invazivnog adenokarcinoma pluća i praćen njihov međuodnos na vremenski period praćenja selektirane grupe ispitanika. U uvodnom dijelu disertacije su navedeni i razlozi zbog kojih je kandidat koncipirao sporedne ciljeve istraživanja, te na konkretan način opisao socio-epidemiološke osobine oboljevanja. Citirajući i koristeći savremene i relevantne izvore pokazao je da adenokarcinom pluća predstavlja bolest koja je direktno povezana sa pušačkim statusom ispitanika, starosnom i polnom strukturu oboljelih i postojanjem porodičnog maligniteta kod bliskih srodnika [27 – 36]. Vodeći se postavljenim ciljevima analizirane su zadane varijable kod posmatrane grupe ispitanika, te urađena statistička korelacija sa patohistološkim izgledima i ostalim primarnim karakteristikama tumora.

Literatura korištena u dijelu izvještaja IV-2:

1. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhing E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powel CA, Tsao MS, Wistuba I. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015; 10:1243-60.
2. William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Masayuki Noguchi, Andrew G. Nicholson, Kim R. Geisinger, Yasushi Yatabe et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6(2):244-85.
3. William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Gregory J. Riely. New Pathologic Classification of Lung Cancer: Relevance for Clinical Practice and Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2013; 31(8):992-1001.
4. Timothy D. Clay, Hongdo Do, Viaya Sundararajan, Melissa M. Moore, Mathew Conron, Gavin M. Wright et al. The clinical relevance of pathologic subtypes in metastatic lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2014; 9(5):654-63.
5. Yang Zhang, Jing Li, Rui Wang, Yuan Li, Yunjian Pan, Deng Cai, Haichuan Hu et al. The prognostic and predictive value of solid subtype in invasive lung adenocarcinoma. (2014), Scientific Reports 4, Article number: 7163.
6. Campos-Parra AD, Avilés A, Contreras-Reyes S, Rojas-Marín CE, Sánchez-Reyes R, Borbolla-Escoboza RJ, Arrieta O. Relevance of the novel IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma in advanced disease. *European Respiratory Journal* 2014; 43(5):1439 - 47.
7. Prudence Anne Russell , Gavin Michael Wright. Predominant histologic subtype in lung adenocarcinoma predicts benefit from adjuvant chemotherapy in completely resected patients: discovery of a holy grail? *Ann Transl Med* 2016; 4(1):16-21.
8. Congli Wang, Heba Y. Durra, Yajue Huang, Varsha Manucha. 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; 22:149-55.
9. Akihiko Yoshizawa, Noriko Motoi, Georgy J. Riely, Cami S. Sima, William L. Gerald, Mark G. Kris, Bernard J. Park, Valerie W. Rusch, William D. Trawis. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: Prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol* 2011; 24(5):653–64.
10. Fan Yang, Kezhong Chen, Yida Liao, Xiao Li, Kunkun Sun, Dangmei Bao D, Jun Wang. Risk factors of recurrence for resected T1aN0M0 invasive lung adenocarcinoma: a clinicopathologic study of 177 patients. *World J Surg Oncol* 2014; 12:285.
11. Gabriel Sica, Akihiko Yoshizawa, Camelia Sima, Christopher Azoli, Robert Downey, Valerie Rusch, William Trawis. A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:1155–62.

12. Nathan M. Mollberg, Carrie Bennette, Eric Howell, Leah Backus, Beth Devine, Mark Ferguson. Lymphovascular invasion as a prognostic indicator in stage I non-small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2014; 97(3):965–71.
13. Aydin Yilmaz, Sezgi Sahin Duynar, Ebru Cakin, Ertan Aydin, Funda Demirag, Jale Karakaya et al. Clinical impact of visceral pleural, lymphovascular and perineural invasion in completely resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 40(3):664-70
14. Okiror L, Harling L, Toufektsian L, King J, Routledge T, Harrison-Phipps K et al. Prognostic factors including lymphovascular invasion on survival for resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156(2):785-93.
15. Kazuhito Funai, Haruhiko Sugimura, Toyohiko Morita, Yasamura Shundo, Kei Shimitzu, Norihiko Shiya. Lymphatic vessel invasion is a significant prognostic indicator in stage IA lung adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:2968-72.
16. Fan Yang, Kezhong Chen, Yida Liao, Xiao Li, Kunkun Sun, Dangmei Bao D, Jun Wang. Risk factors of recurrence for resected T1aN0M0 invasive lung adenocarcinoma: a clinicopathologic study of 177 patients. *World J Surg Oncol* 2014; 12:285.
17. Norifumi Tsubokawa, Takahiro Mimae, Yoshihiro Miyata, Shinsuke Sasada, Tomoharu Yoshiyamet al. Prognostic significance of vascular invasion in intermediate-grade subtype of lung adenocarcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2016; 46(11):1015–21.
18. Yangki Seok, Ji Yun Jeong, Eungbae Lee. Extent of visceral pleural invasion and the prognosis of surgically resected node- negative non- small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2017; 8(3):197–202.
19. Tainxiang Chen, Jizhaing Luo, Rui Wang, Haijong Gu, Yu Gu, QinQYuan Huang et al. Visceral pleural invasion predict a poor survival among lung adenocarcinoma patients with tumor size \leq 3cm. *Oncotarget* 2017; 8:66576-83.
20. Makoto Hamasaki, Fumiaki Kato, Kaori Koga, Hiroyuki Hayashi, Mikiko Aoki, Yoshihiro Miyake et al. Invasion of the inner and outer layers of the visceral pleura in pT1 size lung adenocarcinoma measuring \leq 3 cm: correlation with malignant aggressiveness and prognosis. *Virchows Archiv* 2012; 461(5):513-9.
21. Jung-Juh Hung, Wen-Juei Jeng, Wen-Hu Hsu, Ten-Ying Chou, Shiou-Fu Lin, Yu-Chen Wu. Prognostic significance of the extent of visceral pleural invasion in completely resected node-negative non-small cell lung cancer. *Chest* 2012; 142(1):141-50.
22. Kimihiro Shimizu, Junji Yoshida, Kanji Nagai, Mitsuyo Nishimura, Genechiro Ishii, Yasuo Morishita, Y. Nishiwaki. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130(1):160-5.
23. Peter Goldstraw, Kari Chansky, John Crowley, Ramon Rami-Porta, Hisao Asamura, Wilfried Eberhard 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.

24. Hisao Asamura, Kari Chansky, John Crowley, Peter Goldstraw, Valerie W. Rush, Johan F. Vansteenkiste 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 Oncol* 2015; 10:1675-84.
25. Franck C. Deterbeck, Daniel J Boffa, Antony W Kim, Lin T Tanoue. The Eight Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest* 2017; 151(1):193-203.
26. Lungenkarzinom, nicht – kleinzellig (NSCLC) – Onklopedia <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-2019>. Pristupljeno: maj 2019.
27. Patricia M. de Groot, Carol C. Wu, Brett W. Carter, Reginald F. Munden. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2018; 7(3):220–33.
28. Rebeca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Ahmedin Jemal. Cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(1):7-30.
29. M. Malvezzi, G. Carioli, P. Bertuccio, P. Boffeta, F. Levi, C. LaVecchia, E. Negri. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Ann Oncol* 2017; 28(5):1117-23.
30. Heisha Houston, Khadijah Mitchell, Jessica King, Arica White, Brid M. Ryan. Histologic Lung cancer Incidence Rates and Trends vary by Race/Ethnicity and Residential Country. *J Thorac Oncol*. 2018; 13(4):497-509.
31. Christine Khoo, Toni-Maree Rogers, Andrew Fellowes, Anthony Bell, Stephen Fox. Molecular methods for somatic mutation testing in lung adenocarcinoma: EGFR and beyond. *Trans Lung cancer Res* 2015; 4(2):126-41.
32. Hongyao Yu, Christoph Franc, Akseli Hemminki, Kristina Sandquist, Kari Hemminki. Other cancer in lung cancer families are overwhelmingly smoking-related cancer. *ERJ Open Research* 2017; 3:00006-2017.
33. Madiha Kanwal, Xiao-Ji Ding, Y iCao. Familial risk for lung cancer. *Oncol Lett* 2017; 13:535-42.
34. Jyoti Malhotra, Matteo Malvezzi, Eva Negri, Carlo la Vecchia, Paolo Boffetta. Risk factor for lung cancer worldwide. *European Respiratory Journal* 2016; 48:889-902.
35. Don L. Gibbons, Lauren A. Byers, Jonathan M. Kurie. Smoking, p53 Mutation and Lung Cancer. *Mol Cancer Ress* 2014; 12(1):3-13.
36. A. Papadopoulos, F. Guida, K. Leffondré, S. Cénée, D Cyr, A. Schmaus et al. Heavy smoking and lung cancer: Are women at higher risk? Result of the ICARE study. *British Journal of Cancer* 2014; 110(5):1385–91.

IV-3. Doprinos teze u rješavanju izučavanog predmeta istraživanja;

Doktorska disertacija kandidata Kemala Grbića za predmet istraživanja ima jednu izuzetnu aktuelnu problematiku specifičnog karaktera iz plućne onkologije, a koja se odnosi na novu patohistološku klasifikaciju plućnog adenokarcinoma. Statističkom obradom podataka i prezentiranim zaključcima kandidat je pokazao da dominantni patohistološki izgledi sa drugim primarnim karakteristikama tumora mogu biti prediktori očekivanog trajanja vremena bez relapsa bolesti (DFS) kod kompletno tretiranih bolesnika oboljelih od invazivnog adenokarcinoma pluća. Za razliku od ovog najveći broj sličnih istraživanja baziran na praćenju vremena preživljavanja slobodnog od progresije bolesti (Progression Free Survival – 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.

IV-4. Naučni i pragmatični doprinos disertacije

Nema dostupnih publikovanih radova koji korelacijom patohistološkog izgleda i ostalih primarnih karakteristika tumora analiziraju vremenski period bez relapsa bolesti kod invazivnog adenokarcinoma pluća.

Naučni doprinos ovog istraživanja je da prati vrijeme preživljavanja slobodno od bolesti, relapsa, a koje čini vrijeme nakon završenog adjuvantnog tretmana, vrijeme bez ikakvih znakova i simptoma oboljenja, 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.

Pragmatični doprinos rada bitan za struku i praksu je:

- da se u slučaju ranih stadija IAC pluća mora voditi računa o patohistološkim izgledima jer se oni razlikuju u vremenu relapsa bolesti,
- što je prisutnija LVI u IAC pluća, zahvatanje drenažnih limfnih čvorova je izvjesnije, a šansa za relaps bolesti se povećava za više od 9 puta.
- svako povećanje stepena zahvatanja pleure za 1, povećava šansu za relaps bolesti za dva puta.
- da ostale patohistološke osobine IAC mogu biti prediktor relapsa bolesti, a što je kandidat jasno prikazao u zaključcima ovog istraživanja.

V MATERIJAL I METODE RADA

V-1. Materijal i kriteriji za izbor ispitanika

Istraživanje je provodeno u skladu sa Konvencijom o ljudskim pravima i biomedicini (Konvencija u Oviedu), Helsinškom konvencijom o pravima pacijenata u biomedicinskim istraživanjima i njenom posljednjom revizijom, te je rađeno uz saglasnost Etičkog komiteta Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu. Materijal i metode su predstavljene na 7 stranica, usklađeni sa postavljenim ciljevima, dajući jasan uvid u problematiku istraživanja i pružaju odgovor na naučni problem i predmet rada. U studiju je uključen uzorak 140 selektiranih pacijenata, operiranih i postoperativno kompletno onkološki tretiranih od prethodno dokazanog invazivnog adenokarcinoma pluća stadija I – IIIA, podjeljenih u pet grupa, shodno važećoj histopatološkoj podjeli invazivnog adenokarcinoma pluća.

U istraživanju su učestvovali pacijenti koji su postoperativno, nakon pojašnjenja cilja i razloga istraživanja, njima prihvatljivim jezikom, dali pisano saglasnost na dobrovoljni pristanak (*prilog 1 – informativni pristanak pacijenta*) za korištenje i obradu podataka o njihovom liječenju. Svakom ispitaniku je dodijeljen identifikacioni broj pod kojim je rađena statistička obrada podataka, s ciljem anonimizacije pacijenata i poštivanja principa etičkog kodeksa u biomedicini.

Kriteriji za uključenje u istraživanje bili su:

- Potpisani informirani pristanak između pacijenta i istraživača
- Pacijenti ≥ 18 godina
- Pacijenti sposobni da saraduju sa protokolom istraživanja
- Kompletno reseciran IAC pluća (bez ostatne bolesti – R0)
- ECOG PS 0 – 1
- Adekvatna funkcija pluća koja je garantirala dovoljnu postresekciju plućnu rezervu
- Adekvatna hematološka funkcija: $L > 2500/\mu\text{l}$ i $< 15000/\mu\text{l}$, hemoglobin $> 9.0 \text{ g/dl}$, $\text{Tr} > 100000/\mu\text{l}$
- Adekvatna organska funkcija jetre, bubrega i koagulacionog statusa: AST, ALT i alkalna fosfataza $< 2,5 \times$ gornja granica normale, kreatinin klirens $> 50 \text{ ml/min}$ po Cockcroft-Gault jednačini, INR i aPTT $< 1,5 \times$ gornja granica normale [165]
- Bez anamneze maligne bolesti unazad 5 godina.

Kriteriji za isključenje pacijenata iz istraživanja bili su:

- Pacijenti nesposobni da sarađuju sa protokolom istraživanja
- Ostatna bolest (na malignitet pozitivna rezna margina)
- Funkcija pluća koja nije garantirala dovoljnu postresekciju plućnu rezervu
- Koagulopatije
- Serumski albumin $< 2,5 \text{ g/dl}$
- 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 pektoris.

V-2. Kratak uvid u metod istraživanja

Ovo istraživanje predstavlja kliničku, opservacijsku studiju, longitudinalnog tipa u trajanju od 36 mjeseci, a kao zadani vremenski period praćenja pacijenata od kompletno završenog hirurško-onkološkog liječenja. Kod svih bolesnika cijelokupan dijagnostički postupak je obavljen na Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu i Klinici za grudnu hirurgiju KCU Sarajevo. Postresekcijski terapijski program provođen je uz prethodnu saglasnost multidisciplinarnog tima za karcinom pluća na Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu i Klinici za onkologiju KCU Sarajevo. Patohistološka analiza reseceriranog tkiva i svih hirurški ekstripiranih limfnih čvorova pluća i medijastinuma sa imunohistohemijskom analizom obavljena je na Klinici za kliničku patologiju, citologiju i humanu genetiku KCU Sarajevo. Podaci potrebni za analizu su preuzeti iz medicinske dokumentacije navedenih ustanova. Preoperativni dijagnostički protokol, način rađenih resekcionalnih zahvata, patohistološke analize resektata i adjuvantni onkološki tretman, kao i parametri potrebni za statističku obradu podataka jasno i sistematično su prikazani u ovom dijelu rada. Hronološki je istraživanje sprovedeno u tri faze:

1. Prva faza je podrazumijevala fazu probira i uključivanja ispitanika u studiju, selekciju podataka koji su relevantni i potebni za istraživanje, te formiranje adekvantne baze podataka. Vremenski predstavlja period postoperativnog toka i adjuvantnog onkološkog liječenja, shodno standardiziranim protokolima.
2. Druga fazaje podrazumijevala vrijeme praćenja pacijenata, mjereno u mjesecima, a nakon završenog kompletног adjuvantnog liječenja, do radiološki dokumentovanog relapsa bolesti, ili smrti pacijenta. Praćenje pacijenata je bilo ograničeno na maksimalno 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 rađena je reevaluacija stanja pacijenta i mimo planiranih termina.
3. Treća faza je podrazumijevala sumiranje podataka, statističku obradu istih, pisanje rada, komparaciju podataka sa onim iz relevantnih baza, a koji tretiraju navedenu problematiku, te markiranje određenih dilema i izvođenje zaključaka.

Sve metode primjenjene u ovom istraživanju su *adekvatne, dovoljno tačne i savremene*, imajući u vidu dostignuća u ovoj oblasti istraživanja. *Nije bilo promjena* u odnosu na plan istraživanja koji je bio prihvaćen prijedlogom doktorske teze. Svi ispitivani paraametri daju dovoljno elemenata, čineći ovo istraživanje kvalitetnim bez potrebe za dodatnim ispitivanjima u cilju pouzdanosti istraživanja. *Statistička obrada podataka* je bila adekvatna.

Za analizu podataka korišten je programski paket SPSS for Windows (verzija 19.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, SAD) i Microsoft Excell (verzija 11. Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD). Za utvrđivanje distribucije kontinualnih varijabli korišten je Kolmogorov-Smirnov test. Kod varijabli koje nisu pokazale statistički značajno odstupanje od normane raspodjele, prosječne vrijednosti prikazne su kao aritmetičke sredine i standardne devijacije (SD), a za poređenje tih varijabli prema referentnim vrijednostima i povnovljenim mjerenjima, kao i trendove promjena korišteni su parametrijski testovi (jedno uzorački t-test i ANOVA test).

Postojanje veze (korelacije), njen smjer i jačinu među kontinualnim varijablama određen je testom korelacijske po Spearman-u (rho).

Modelom binarne logističke regresije analize ispitaivan je uticaj nezavisnih prediktora na zavisno promjnljivu „relaps bolesti“ (prisutan/odsutan). Za grafički prikaz funkcije relapsa u zavisnosti od vremena i nezavisnih fakora-prediktora korištene je Kaplein Meier kriva i Log ranks statistika, a rezultati prikazani u tabelama „preživljavanja“. Za granicu statističke značajnosti uzeta je vrijednost $\alpha=0,05$. Odluke o prihvatanju ili odbacivanju hipoteza u odgovarajućim testovima donosila se prema p vrijednosti statističkog testa ($p>\alpha$ hipoteza se odbacuje, $p\leq\alpha$ hipoteza se prihvata). Rezultati su detaljno razrađeni i dokumentirani, prezentirani apsolutnim brojevima, relativnim brojevima, statističkim vrijednostima uz korištenje statističkih pokazatelja, a prikazani jednostavnim i razumljivim tabelama i grafikonima.

VI REZULTATI I NAUČNI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA

VI-1. Rezultati istraživanja

Dobijeni rezultati ove doktorske disertacije su prikazani na 41 stranici u dijelu rezultati i na 19 strana u dijelu diskusija. U prvom dijelu su slikovito, tekstualno i grafički prikazani patohistološki parametri koji su uključeni u istraživanje, socio-epidemiloške karakteristike posmatrane grupe ispitanika, mesta relapsa bolesti, te učestalost i vrijeme relapsa u odnosu na polnu i starosnu strukturu ispitanika. Nije nađena statistička razlika oboljevanja u odnosu na starosu dob muškaraca i žena ($p=0,251$), te relapsa bolesti u odnosu na dob ($p=0,688$) i spol ($p=0,373$).

U drugom dijelu je korištenjem navedenih statističkih testova analiziran vremenski period bez relapsa bolesti u zavisnosti od izgleda (tipova) IAC-a i ostalih primarnih histoloških karaktersistika tumora. Utvrđena je statistički značajna razlika pojave relapsa bolesti u odnosu na patohistološki izgled i veličinu tumora, stepen nodalnog i pleuralnog zahvatanja, stadij bolesti ($p=0,0001$), te statusa limfovaskularne invazije ($p=0,005$), dok nije bilo značajnosti razlika relapsa prema intraalveolarnom širenju ($p=0,235$), centralno/perifernoj ($p=0,235$) i lobusnoj poziciji tumora ($p=0,972$). Regresionom analizom na relaps bolesti dokazan je nezavisni prediktivni značaj limfovaskularne invazije ($OR=9,188$; 95% CI:1,98-42,49, $p=0,005$), invazije pleure ($OR=2,142$; 95% CI:1,42-3,22, $p=0,0001$), veličine tumora ($OR=1,19$; 95% CI:1,42-3,22, $p=0,0001$), nodalnog statusa ($OR=12,45$; 95% CI:2,19-5,32, $p=0,0001$) i stadija bolesti ($OR=12,45$; 95% CI:5,4-28,5, $p=0,0001$). Odsustvo solidne dominacije u tumoru smanjuje šansu relapsa bolesti za 66% ($OR=0,34$; 86-17% (95% CI:0,139-0,829)). Takođe je dokazana je značajna pozitivna korelacija invazije drenažnih limfnih nodusa sa LVI statusom ($p=0,0001$), te veličinom ($p=0,002$) patohistološkim izgledom tumora ($p=0,02$).

U trećem dijelu rezultata je pokazano da razlika vremena relapsa u odnosu na komorbiditetni rizik ($p=0,217$) i pušački status ispitanika ($p=0,232$), te prisustvo porodičnog maligniteta prema vertikalnom ($p=0,153$) i horizontalnom rodoslovu ($p=0,857$) nije statistički značajna. Pokazano je da se acinarni patohistološki izgled tumora češće pojavljuje kod oboljelih koji dnevno konzumiraju do 20 cigareta dnevno, dok je kod solidnog histološkog obrasca taj udio veći kod osoba koji puše više od 20 cigareta na dan. Postoji slaba, ali statistički značajna korelacija između patohistološkog izgleda tumora i broja popušenih cigareta na dan ($p=0,043$), dok nije potvrđena statistička povezanost između patohistološkog izgleda tumora i dužine pušačkog staža ispitanika ($p=0,123$). Najveći udio prisutnosti porodičnog maligniteta je nađen među užim rodacima oca bolesnika sa adenokarcinomom pluća i veća učestalost oboljevanja od maligniteta na strani bolesnikove sestre. Međutim nije nađena statistička povezanost patohistološkog izgleda i pojave maligniteta prema vertikalnom ($p=0,153$) i horizontalnom rodoslovu ($p=0,857$)

VI-2. Kritičnost i korektnost tumačenja rezultata

Rezultati su prikazani na pregledan i sistematičan način. Kandidat je objektivno i jasno tumačio rezultate, pokazavši kritičan i objektivan stav u procjeni rezultata i komparaciji sa rezultatima sličnih istraživanja. U diskusiji je pokazana sposobnost kandidata da rezultate na pregledan način prikupi, obradi i prezentuje, kao i da na jasan i sveobuhvatan način razmatra prikazane rezultate i uporedi ih sa relevantnim literarnim podacima.

VI-3. Teorijski i praktični doprinost disertacije i novi istraživački zadaci

Osnovni teorijski i praktični doprinos istraživanja je sljedeći:

Ova doktorska disertacija proširuje postojeća saznanja iz oblasti invazivnog plućnog adenokarcinoma, kao novog entiteta prema novoj patohistološkoj klasifikaciji primarnih malignih plućnih oboljenja. Rezultati su pokazali da patohistološki izgledi tumora i ostale primarne karakteristike mogu biti dobar prediktivni marker na vremenski period bez relapsa bolesti nakon završenog hirurško-onkološkog liječenja. U svakodnevnom radu kod ranih oblika IAC-a, treba imati u vidu da patohistološki izgledi imaju ulogu na trajanje DFS-a, kao i postojanje limfovaskularne invazije, te stepen pleuralnog i nodalnog zahvatanja tumorom. Rezultati ovog istraživanja mogu pomoći u formiranju kriterijuma za odabir pacijenata prilikom postojanja dilema pri načinu postterapijskog praćenja i eventualne aplikacije dodatnog liječenja.

Osnovni pravci daljih istraživanja:

Rezultati ove disertacije daju odgovore na postavljene ciljeve istraživanja, ali ukazuju na naredne pravce istraživanja iz oblasti invazivnog adenokarcinoma pluća. Potencijalnim istraživačima daje mogućnost praćenja pacijenata postresekcionalno tretiranim targetiranim modalitetima i komparacija sa rezultatima ovog istraživanja. Takođe otvara mogućnost istraživanja u cilju detekcije visokorizičnih osoba sklonih oboljevanju, te formiranja preventivnih dijagnostičkih protokola prevencije i detekcije u ranim i kurativnim fazama bolesti.

VII ZAKLJUČAK I PRIJEDLOG

Doktorska disertacija mr.sc.med. Kemala Grbića pod nazivom:

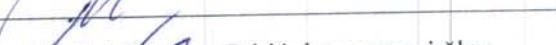
„Postresekcionni histološki status kao prognostički faktor relapsa bolesti kod invazivnog adenokarcinoma pluća“,

je urađena u sladu sa pravilima i principima naučno-istraživačkog rada. Disertacija sadrži sve bitne elemente saglasno sa navedenim obrazloženjem, koje je kandidat priložio prilikom prijave teme. Kandidat je pokazao sposobnost za korištenje metodologije naučno-istraživačkog rada i sposobnost za korištenje savremene stručne literature. Jasno, precizno i logički analizira predloženu temu. Podaci dobijeni u istraživanju su logički vezani za postavljene hipoteze. Dobijeni rezultati su sistematično i jasno prikazani, a zaključci daju konkretnе odgovore na postavljeno ciljeve istraživanja. Korištena je aktuelna literatura novijeg datuma i uključuje sve aspekte ove teze: kako u uvodu, diskusiji, tako i pri poređenju dobijenih rezultata sa podacima odabranih savremenih studija. Kandidat je jasno prikazao problem i predmet istraživanje, te proširio postojaća saznanja iz oblasti inazivnog adenokarcinoma pluća. Temu ove disertacije je kroz jasno i koncizno pisanje učinio korisnom i interesantnom za praktičare, a istraživačima otvaranje mogućnost za dalja istraživanja.

Članovi Komisije, na osnovu ukupne ocjene doktorske disertacije jednoglasno daju pozitivnu ocjenu o završenoj doktorskoj disertaciji pod nazivom: „Postresekcionni histološki status kao prognostički faktor relapsa bolesti kod invazivnog adenokarcinoma pluća“, mr.sc.med. Kemala Grbića i predlažu članovima Nastavno-naučnog vijeća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci i Senata Univerziteta u Banjoj Luci, da prihvate ovaj Izvještaj i omoguće kandidatu da svoju doktorsku disertaciju javno brani.

POTPIS ČLANOVA KOMISIJE

Datum: _____

1. 
Prof. dr Mirko Stanetić, predsjednik
2. 
Prof. dr Slavko Grbić, komentor i član
3. 
Prof. dr Zlatan Zvizdić, član
4. 
Doc. dr Dragana Lončar Stojiljković, rezervni član