



ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени подобности студента, теме и ментора за израду докторске дисертације

1. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
Орган који је именовано комисију: Научно- наставно вијеће и Сенат Универзитета		
Датум именовања комисије: 04.07.2024. године		
Број одлуке: 02/04-3.1453-47/24		
Чланови комисије:		
1. Др Зденка Гојковић	Професор	Онкологија и радиотерапија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци		предсједник
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
2. Др Горан Марошевић	Професор	Онкологија и радиотерапија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци		члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
3. Др Инга Маријановић	Доцент	Онкологија и радиотерапија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Мостару		члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
4.		
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
5.		
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област

2. ПОДАЦИ О СТУДЕНТУ

Име, име једног родитеља, презиме: Драгана (Предраг) Ступар

Датум рођења: 09.12.1990.

Мјесто и држава рођења: Бања Лука, Република Српска, Босна и Херцеговина

2.1. Студије првог циклуса или основне студије или интегрисане студије

Година уписа:	2009.	Година завршетка:	2016.	Просјечна оцјена током студија:	7.95
---------------	-------	-------------------	-------	---------------------------------	------

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Медицина

Стечено звање: Доктор медицине

2.2. Студије другог циклуса или магистарске студије

Година уписа:		Година завршетка:		Просјечна оцјена током студија:	
---------------	--	-------------------	--	---------------------------------	--

Универзитет:

Факултет/и: Медицински

Студијски програм:

Назив завршног рада другог циклуса или магистарске тезе, датум одбране:

Ужа научна област завршног рада другог циклуса или магистарске тезе:

Стечено звање:

2.3. Студије трећег циклуса

Година уписа:	2021.	Број ECTS остварених до сада:	74	Просјечна оцјена током студија:	9.45
---------------	-------	-------------------------------	----	---------------------------------	------

Факултет/и: Медицински

Студијски програм: Докторске студије, Биомедицинске науке

2.4. Приказ научних и стручних радова кандидата

РБ	Подаци о референци	Категорија ¹
----	--------------------	-------------------------

¹ Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикавању научних публикација („Службени гласник РС”, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС”, бр. 102/14) односно припадност рада часописима индексираним у свјетским цитатним базама.

1.	Risk-factors for locally advanced rectal cancer relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy: A single center experience. Stupar D, Jungić S, Gojković Z, Berendika J, Janičić Ž. Risk-factors for locally advanced rectal cancer relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy: A single center experience. Medicine (Baltimore). 2023 Nov 3;102(44):e35519. doi: 10.1097/MD.00000000000035519. PMID: 37933003; PMCID: PMC10627596.	
<i>Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):</i> У истраживање су укључени пацијенти са II или III стадијумом карцинома ректума који су примали неoadјувантну хемиоротирапију прије операције у Клиници за онкологију Универзитетског клиничког центра Републике Српске од јануара 2017. до децембра 2022. године. Циљ је био да идентификујемо главне факторе ризика који утичу на релапс тумора у једном центру у Републици Српској. Од 109 пацелата, 34 (31,2%) је имало релапс тумора. Средње вријеме до рецидива било је 54 мјесеца. Пацијенти са клиничким T4 стадијумом, позитивним одстрањеним лимфним чворовима, периваскуларном и перинеуралном инвазијом, интраоперативном перфорацијом и без побољшања урN стадијума имали су значајно краће вријеме до релапса. Испитаници са T4 стадијумом имали су више од 4 пута већи ризик од рецидива од пацијената са клиничким T2/3 стадијумом. Виши клинички T стадијум есенцијални је фактор ризика за релапс тумора. Свеобухватно разумијевање и идентификација фактора ризика за рецидив тумора кључни су за побољшање њихових дугорочних исхода.		
РБ	Подаци о референци	Категорија
2.		
<i>Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):</i>		
РБ	Подаци о референци	Категорија
3.		
<i>Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):</i>		
РБ	Подаци о референци	Категорија
4.		
<i>Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):</i>		
РБ	Подаци о референци	Категорија
5.		
<i>Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):</i>		
<i>Оцјена релевантности научне и стручне активности кандидата за предложену тему дисертације:</i>		

Да ли студент испуњава прописане услове?

ДА

НЕ

3. ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

Име и презиме: Саша Јунгић

Академско звање: Доцент

Научно поље и ужа научна област: Онкологија и радиотерапија

Матична институција стицања избора у звање: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

Биографија (до 300 ријечи): Доц. др сци. мед. Саша Јунгић, примаријус интерниста-онколог је рођен 11.02.1966. год. у Бањалуци. Основну школу и средњу Медицинску школу завршио је у Бањалуци. Медицински факултет Универзитета у Бањалуци завршио је 1994. Специјализацију из интерне медицине завршио је 2002. године на Медицинском факултету Универзитета у Бањалуци. 2004. године је завршио усмјерену специјализацију из Онкологије на Институту за онкологију и радиологију на Медицинском факултету Универзитета у Новом Саду. 2013. год. је одбранио магистарску тезу на Медицинском факултету Универзитета у Бањалуци на тему: Капецитабин/иринотекан/бевацизумаб у првој линији узнапредовалог/метастатског колоректалног карцинома – рани резултати, нежељени ефекти. 2009. год. је стекао звање Примариус. 2020. године одбранио је докторску тезу на Медицинском факултету Универзитета у Бањалуци на тему: Значај и улога инхибитора ангиогенезе у лијечењу метастатског колоректалног карцинома и изабран је у звање Доцента.

Запослење и професионална каријера

1994 – 1996. Дом Здравља Кнежево, РС-Љекар опште праксе у примарној здравственој заштити. 1996 – данас. Клиника за Онкологију, Универзитетска болница - Клинички Центар Бањалука.

1998 – данас. Сарадник на Катедри за Онкологију на Медицинском факултету Универзитета у Бањалуци.

2002 – 2006. Национални представник младих онколога БиХ, радне групе при Европском удружењу онколога („ЕСМО“).

2003. Члан радне групе Министарства здравља и социјалне заштите РС за израду Водича добре клиничке праксе за превенцију масовних незаразних болести.

2004 – 2012. Национални координатор за малигне болести РС.

2007 – 2009. Експерт у Комисији за лијекове Агенције за лијекове РС.

2009 – 2012. Предсједник Комисије за листу цитостатика ФЗО РС

2009 – данас. Члан Комисије за лијекове Агенције за лијекове и медицинска средства БиХ.

2010. Повеља Коморе доктора медицине за организацију здравствене службе.

Учесник је више конгреса и симпозијума у земљи и иностранству. Аутор је више стручних и научних радова објављених у домаћим и страним часописима. Предсједник је Удружења онколога Републике Српске, члан је Друштва доктора медицине Републике Српске, Европског удружења онколога.

Радови из области којој припада приједлог теме докторске дисертације:		
РБ	Навести појединачно радове, књиге, поглавља. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци.	Категорија
1.	Saša Jungić , Biljana Tubić, Radoslav Gajanin, Zdenka Gojković, Ivanka Rakita, Efficacy and safety of bevacizumab in combination with irinotecan and capecitabine in first-line treatment of metastatic colorectal cancer, <i>Vojnosanit Pregl</i> 2017; 74(3): 249–255.	
2.	Jungić Sasa , Kecman Malcic Gordana, Rakita Ivanka, Jovanovic Dusan, Gajanin Radoslav, Maric Zdravko, Tubic Biljana, Gojkovic Zdenka, BEVACIZUMAB IN COMBINATION WITH IRINOTECAN AND CAPECITABINE AS FIRST-LINE TREATMENT FOR MCRC—EFFICACY AND SAFETY, <i>Annals of Oncology</i> , 2014 25 (Supplement 2): ii14–ii104, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu165.175	
3.	Jungić S , Gojković Z, Rakita I, Malčić G, Vranješ Ž, Marić G, Rašeta R, Nikolić P, Jakovljević B, Mijatović S, Dašić P, Vještica M, Rožić J, Vižin M. Kolorektalni karcinom, VI međunarodni kongres Ekologija, zdravlje, rad i sport, p 42-52. 3. Figurek A, Vještica M, Gojković Z, Jovanić J, Jungić S, Dašić P; Karcinom želuca i celijakija; 50. Kancerološka nedelja Srbije, p 80.	
4.	Jungić S , Tubić B, Skrepnik T, The role of biomarkers in the development of novel cancer therapies, <i>Drug Metabol Drug Interact.</i> 2012 May 30;27(2):89-99. doi: 10.1515/dmdi-2011-0036. Review. PMID:22706232[PubMed - indexed for MEDLINE]	
5.	Saša Jungić , Biljana Tubić , Tijana Skrepnik , The role of biomarkers in the development of novel cancer therapies, <i>Drug metabolisam and personalized therapy.</i> 2012 May 30;27(2):89-99. Doi: 10.1515/dmdi-2011-0036.	
6.	Jungić S , gl.urednik, Karcinom prostate – priručnik za pacijente, Udruženje onkologa Republike Srpske, 2014	
7.	Jungić S , gl.urednik, Maligni tumori gastrointestinalnog trakta – Algoritmi i protokoli za kliničku praksu Udruženje onkologa Republike Srpske, 2014	
8.	Jungić S , gl.urednik, Maligni tumori gastrointestinalnog trakta – „ESMO“ Vodiči za kliničku praksu, Udruženje onkologa Republike Srpske, 2014	
9.	Jungić S , Tubić B, Registar lijekova Bosne i Hercegovine 2011, Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH, Banjaluka 2011.	

Да ли ментор испуњава прописане услове?	<u>ДА</u>	НЕ
---	-----------	----

4. ПОДАЦИ О КОМЕНТОРУ

Име и презиме:		
Академско звање:		
Научно поље и ужа научна област:		
Матична институција стицања избора у звање:		
Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):		
Радови из области којој припада приједлог теме докторске дисертације:		
РБ	Навести појединачно радове, књиге, поглавља. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци.	Категорија
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
Да ли коментор испуњава прописане услове?		ДА НЕ

5. ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

5.1. Формулација назива дисертације (наслова)		
Хематолошки и протеински прогностички биомаркери у првој линији системске хемиотерапије гастроинтестиналних тумора		
Да ли је наслов тезе подобан?		<u>ДА</u> НЕ
5.2. Научно поље и ужа научна област		
Научно поље- Ужа научна област су: Медицинске и здравствене науке- Клиничке медицинске науке- Онкологија и радиотерапија.		
Да ли су научно поље и ужа научна област исти као код ментора/коментора?		<u>ДА</u> НЕ
5.3. Предмет истраживања		
Предмет истраживања је дефинисање граничних вриједности хематолошких и протеинских биомаркера из крви као прогностичких биомаркера, њихов међусобни		

однос и дефинисање прогностичких група пацијената на основу њих у првој линији системске хемиотерапије гастроинтестиналих тумора.

Актуелна клиничка пракса заснована је на историјском наслеђу, међународној синергији и робусним принципима лијечења пацијената користећи концепт европских и америчких смијерница без могућности персонализоване медицине за сваког пацијента из економских разлога, прије свега. Пацијенти са локално узнапредовалим и метастатским карциномом, који примају стандардну прву линију системске хемиотерапије, имају различито укупно преживљавање и вријеме до прогресије болести. Од клиничког је значаја стратификовати пацијенате у прогностичке групе на основу јасно дефинисаних биомаркера.

У литературе не постоје јасно и недвојбено дефинисани хематолошки и протеински биомаркери нити њихове граничне вриједности и међусобни однос, на основу којих би се пацијенти са гастроинтестиналним туморима са локално узнапредовалом или метастатском болешћу сврстали у прогностичке групе. Рјешење наведеног научног проблема био би свакодневни и лако доступан алат у пробиру пацијената са потенцијално најбољим терапијским одговором на хемиотерапију.

Савремена медицина, иако стандард у свијету, земаљама у развоју из економских разлога није доступна, те су спроведена ретроспективна истраживања које евалуирају прогностички значај хематолошких и протеинских биомаркера.

Хематолошки и протеински биомаркери су економски повољни и лако доступни, а ретроспективна истраживања су их препознала као прогностичке биомаркере. Неопходна су проспективна клиничка истраживања у сврху клиничке валидације и стандардизације лако доступних хематолошких и протеинских прогностичких биомаркера, као и одређивање њихових граничних cutoff вриједност, међусобних односа и сврставање пацијента у прогностичке групе на основу њих, прије него што се започне њихова широка примјена у свакодневној пракси.

Да ли је предмет истраживања релевантан и у складу са предложеним насловом?

ДА

НЕ

5.4. Релевантност и савременост коришћених референци и литературе са списком литературе

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Simcock R, Wright J. Beyond Performance Status. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2020 Sep;32(9):553-561. doi: 10.1016/j.clon.2020.06.016. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32684503; PMCID: PMC7365102.
3. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28094848.
4. Kao J, Gold KD, Zarrili G, Copel E, Silverman AJ, Ramsaran SS, Yens D, Ryu S. Clinical predictors of survival for patients with stage IV cancer referred to radiation

- oncology. PLoS One. 2015;10(e0124329) doi: 10.1371/journal.pone.0124329.
5. Rice TW, Apperson-Hansen C, DiPaola LM, et al. Worldwide Esophageal Cancer Collaboration: clinical staging data. *Dis Esophagus* 2016;29:707-714.
 6. Rice TW, Gress DM, Patil DT, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:304-317.
 7. Ma J, Shen H, Kapesa L, Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncol Lett* 2016;11:2959- 2964.
 8. Ben Kridis W, Marrekchi G, Mzali R, Daoud J, Khanfir A. Prognostic factors in metastatic gastric carcinoma. *Exp Oncol.* 2019 Jun;41(2):173-175. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-2.13283. PMID: 31262152.
 9. Von Hoff D.D, Ervin T, Arena F.P., et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1691-1703.
 10. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1817-1825.
 11. Poulia KA, Sarantis P, Antoniadou D, Koustas E, Papadimitropoulou A, Papavassiliou AG, Karamouzis MV. Pancreatic Cancer and Cachexia-Metabolic Mechanisms and Novel Insights. *Nutrients.* 2020 May 26;12(6):1543. doi: 10.3390/nu12061543. PMID: 32466362; PMCID: PMC7352917.
 12. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430.
 13. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018; 391: 1301-1314
 14. Asghar U, Hawkes E, Cunningham D. Predictive and prognostic biomarkers for targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2010 Dec;9(5):274-81. doi: 10.3816/CCC.2010.n.040. PMID: 21208841.
 15. Sagaert X, Vanstapel A, Verbeek S. Tumor Heterogeneity in Colorectal Cancer: What Do We Know So Far? *Pathobiology.* 2018;85(1-2):72-84. doi: 10.1159/000486721. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29414818.
 16. Leowattana W, Leowattana P, Leowattana T. Systemic treatment for metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2023 Mar 14;29(10):1569-1588. doi: 10.3748/wjg.v29.i10.1569. PMID: 36970592; PMCID: PMC10037252.
 17. Mengie Ayele T, Tilahun Muche Z, Behaile Teklemariam A, Bogale Kassie A, Chekol Abebe E. Role of JAK2/STAT3 Signaling Pathway in the Tumorigenesis, Chemotherapy Resistance, and Treatment of Solid Tumors: A Systemic Review. *J Inflamm Res.* 2022 Feb 25;15:1349-1364. doi: 10.2147/JIR.S353489. PMID: 35241923; PMCID: PMC8887966
 18. Lengyel CG, Hussain S, Trapani D, El Bairi K, Altuna SC, Seeber A, Odhiambo A, Habeeb BS, Seid F. The Emerging Role of Liquid Biopsy in Gastric Cancer. *J Clin Med.* 2021 May 13;10(10):2108. doi: 10.3390/jcm10102108. PMID: 34068319; PMCID: PMC8153353.
 19. Afrăsănie VA, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, Gafton B, Păduraru M, Adavidoaiei AM, Miron L, Rusu C. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in

- metastatic colorectal cancer - practical implications for the clinician. *Radiol Oncol*. 2019 Sep 24;53(3):265-274. doi: 10.2478/raon-2019-0033. PMID: 31553708; PMCID: PMC6765160.
20. Le DT, Diaz LA Jr, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, Burge M, O'Neil BH, Kavan P, Yoshino T, Guimbaud R, Taniguchi H, Élez E, Al-Batran SE, Boland PM, Cui Y, Leconte P, Marinello P, André T. Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164. *Eur J Cancer*. 2023 Jun;186:185-195. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.016. Epub 2023 Feb 24. PMID: 37141828.
 21. Ullman NA, Burchard PR, Dunne RF, Linehan DC. Immunologic Strategies in Pancreatic Cancer: Making Cold Tumors Hot. *J Clin Oncol*. 2022 Aug 20;40(24):2789-2805. doi: 10.1200/JCO.21.02616. Epub 2022 Jul 15. PMID: 35839445; PMCID: PMC9390820.]
 22. Sun DW, An L, Huang HY, Sun XD, Lv GY. Establishing peripheral PD-L1 as a prognostic marker in hepatocellular carcinoma patients: how long will it come true? *Clin Transl Oncol*. 2021 Jan;23(1):82-91. doi: 10.1007/s12094-020-02390-y. Epub 2020 May 27. PMID: 32462395.
 23. Kyuno D, Takasawa A, Takasawa K, Ono Y, Aoyama T, Magara K, Nakamori Y, Takemasa I, Osanai M. Claudin-18.2 as a therapeutic target in cancers: cumulative findings from basic research and clinical trials. *Tissue Barriers*. 2022 Jan 2;10(1):1967080. doi: 10.1080/21688370.2021.1967080. Epub 2021 Sep 5. PMID: 34486479; PMCID: PMC8794250.
 24. Cherradi S, Martineau P, Gongora C, Del Rio M. Claudin gene expression profiles and clinical value in colorectal tumors classified according to their molecular subtype. *Cancer Manag Res*. 2019 Feb 13;11:1337-1348. doi: 10.2147/CMAR.S188192. PMID: 30863148; PMCID: PMC6389001.
 25. Kong F, Gao F, Chen J, Zheng R, Liu H, Li X, Yang P, Liu G, Jia Y. Elevated serum C-reactive protein level predicts a poor prognosis for recurrent gastric cancer. *Oncotarget*. 2016 Aug 23;7(34):55765-55770. doi: 10.18632/oncotarget.9910. PMID: 27303917; PMCID: PMC5342452.
 26. Kim SH, Kim JW, Hwang IG, Jang JS, Hong S, Kim TY, Baek JY, Shin SH, Sun S, Hong DS, Kim HJ, Hong YS, Woo IS, Lee JH, Kim JH. Serum biomarkers for predicting overall survival and early mortality in older patients with metastatic solid tumors. *J Geriatr Oncol*. 2019 Sep;10(5):749-756. doi: 10.1016/j.jgo.2019.03.015. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30952517.
 27. Starzer AM, Steindl A, Mair MJ, Deischinger C, Simonovska A, Widhalm G, Gatterbauer B, Dieckmann K, Heller G, Preusser M, Berghoff AS. Systemic inflammation scores correlate with survival prognosis in patients with newly diagnosed brain metastases. *Br J Cancer*. 2021 Mar;124(7):1294-1300. doi: 10.1038/s41416-020-01254-0. Epub 2021 Jan 21. Erratum in: *Br J Cancer*. 2022 Apr;126(6):968. PMID: 33473170; PMCID: PMC8007827.
 28. Shrotriya S, Walsh D, Nowacki AS, Lorton C, Aktas A, Hullihen B, Benanni-Baiti N, Hauser K, Ayvaz S, Estfan B. Serum C-reactive protein is an important and powerful

- prognostic biomarker in most adult solid tumors. *PLoS One*. 2018 Aug 23;13(8):e0202555. doi: 10.1371/journal.pone.0202555. PMID: 30138391; PMCID: PMC6107177 .
29. He X, Li JP, Liu XH, Zhang JP, Zeng QY, Chen H, et al. Prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in predicting overall survival of Chinese cervical cancer patients overall survival: comparison among various inflammation based factors. *J Cancer*. 2018;9(10):1877–84. Epub 2018/05/29. 10.7150/jca.23320.
 30. Shinohara S, Sugaya M, Onitsuka T, Machida K, Matsuo M, Tanaka F. Prognostic Impact of Postoperative C-reactive Protein for Non-small Cell Lung Cancer Following Lobectomy. *Anticancer Res*. 2018;38(5):3193–8. Epub 2018/05/02. 10.21873/anticancer.12584.
 31. Amano K, Maeda I, Morita T, Miura T, Inoue S, Ikenaga M, et al. Clinical Implications of C-Reactive Protein as a Prognostic Marker in Advanced Cancer Patients in Palliative Care Settings. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(5):860–7. Epub 2016/01/31. 10.1016/j.jpainsymman.2015.11.025.
 32. Barber MD, Ross JA, Fearon KC. Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer*. 1999;35(2):106-10. doi: 10.1207/S15327914NC352_2. PMID: 10693162.
 33. Shrotriya S, Walsh D, Bennani-Baiti N, Thomas S, Lorton C. C-Reactive Protein Is an Important Biomarker for Prognosis Tumor Recurrence and Treatment Response in Adult Solid Tumors: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015 Dec 30;10(12):e0143080. doi: 10.1371/journal.pone.0143080. PMID: 26717416; PMCID: PMC4705106
 34. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474-488. doi: 10.4149/BLL_2021_078. PMID: 34161115.)
 35. Zucker A, Winter A, Lumley D, Karwowski P, Jung MK, Kao J. Prognostic role of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in metastatic solid tumors. *Mol Clin Oncol*. 2020 Oct;13(4):25. doi: 10.3892/mco.2020.2095. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32774855; PMCID: PMC7406889.
 36. Kim IH, Lee JE, Yang JH, Jeong JW, Ro S, Lee MA. Clinical significance of changes in systemic inflammatory markers and carcinoembryonic antigen levels in predicting metastatic colorectal cancer prognosis and chemotherapy response. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018 Jun;14(3):239-246. doi: 10.1111/ajco.12784. Epub 2017 Oct 18. PMID: 29044941.
 37. Bozkurt O, Firat ST, Dogan E, Cosar R, Inanc M, Ozkan M. The prognostic value of the change in neutrophil-to-lymphocyte ratio during first-line palliative chemotherapy in patients with metastatic gastric cancer: A retrospective study. *J BUON*. 2019 Sep-Oct;24(5):1992-1999. PMID: 31786866.
 38. Jakubowska K, Koda M, Grudzińska M, Kańczuga-Koda L, Famulski W. Monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in peripheral whole blood samples of colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2020 Aug 21;26(31):4639-4655. doi: 10.3748/wjg.v26.i31.4639. PMID: 32884222; PMCID: PMC7445871.
 39. Yamamoto T, Kawada K, Obama K. Inflammation-Related Biomarkers for the Prediction of Prognosis in Colorectal Cancer Patients. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul

27;22(15):8002. doi: 10.3390/ijms22158002. PMID: 34360768; PMCID: PMC8348168.

40. Su R, Zhu J, Wu S, Luo H, He Y. Prognostic Significance of Platelet (PLT) and Platelet to Mean Platelet Volume (PLT/MPV) Ratio During Apatinib Second-Line or Late-Line Treatment in Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients. *Technol Cancer Res Treat.* 2022 Jan-Dec;21:15330338211072974. doi: 10.1177/15330338211072974. PMID: 35072577; PMCID: PMC8808027.

41. Tao Y, Yuan D, Pang H, Wu H, Liu D, Jin N, Wu N, Qiu J, Cao Y. Dynamic impact of inflammation-based indices in colorectal cancer patients receiving FOLFOX-based chemotherapy. *Cancer Manag Res.* 2019 Apr 10;11:2817-2829. doi: 10.2147/CMAR.S191712. PMID: 31114335; PMCID: PMC6497472.

42. Chen Y, Wang YR, Deng GC, Dai GH. CA19-9 decrease and survival according to platelet level in patients with advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2019 Aug 30;19(1):860. doi: 10.1186/s12885-019-6078-2. PMID: 31470818; PMCID: PMC6716806.

43. Mukherji R, Yin C, Hameed R, Alqahtani AZ, Kulasekaran M, He AR, Weinberg BA, Marshall JL, Hartley ML, Noel MS. The current state of molecular profiling in gastrointestinal malignancies. *Biol Direct.* 2022 Jun 6;17(1):15. doi: 10.1186/s13062-022-00322-0. PMID: 35668531; PMCID: PMC9172079.

44. Hsiehchen D, Espinoza M, Gerber DE, Beg MS. Clinical and biological determinants of circulating tumor DNA detection and prognostication using a next-generation sequencing panel assay. *Cancer Biol Ther.* 2021 Sep 2;22(7-9):455-464. doi: 10.1080/15384047.2021.1963166. Epub 2021 Aug 14. PMID: 34392779; PMCID: PMC8489910.

Да ли су коришћена литература и референце релевантне у погледу обима, садржаја и савремености.	<u>ДА</u>	НЕ
--	-----------	----

5.5. Циљеви истраживања

1. Дефинисати граничне вриједности хематолошких и протеинских биомаркера као прогностичких биомаркера и њихов међусобни однос у првој линији системске хемиотерапије гастроинтестиналих тумора.
2. Дефинисати прогностичке групе пацијената са гастроинтестиналим туморима на основу граничних вриједности хематолошких и протеинских биомаркера.

Да ли су циљеви истраживања јасно дефинисани и усклађени са предметом истраживања?	<u>ДА</u>	НЕ
--	-----------	----

5.6. Хипотеза истраживања: главна и помоћне хипотезе

Хематолошки и протеински биомаркери као прогностичких биомаркери у првој линији системске хемиотерапије гастроинтестиналих тумора имају дефинисане граничне вриједности, а њихов међусобни однос може дефинисати прогностичке групе пацијената.

Да ли је хипотеза истраживања јасно дефинисана?	<u>ДА</u>	НЕ
---	-----------	----

5.7. Очекивани резултати

1. Јасно су дефинисане граничне вриједности хематолошких и протеинских биомаркера
2. Доказана је корелација између хематолошких и протеинских биомаркера
3. Дефинисане су прогностичке групе пацијената

Да ли је образложен научни значај и/или потенцијална примјена очекиваних резултата?	<u>ДА</u>	НЕ
---	-----------	----

5.8. План рада и временска динамика

1. Информисати циљну групу испитаника о протоку и циљу истраживања. Укључивање испитаника у истраживање је у периоду од 1.1.2022. до 31.1.2023. године.
2. Прије укључивања у истраживање, испитаника детаљно упознати са Информисаним пристанком и његовим садржајем. Након потписаног Информисаног пристанка прикупљају се анамнестички подаци (године, пол, старост, коморбидитети, алергије, узимање аналгетика). Ради се детаљан клинички преглед и одређује ECOG PS, који траје до сат времена.
3. Непосредно прије започињања апликације првог циклуса хемиотерапије испитаницима се у Клиници за онкологију узоркује крв за анализу KKS, DKS и CRP. Анализа узорковане крви ради се у Заводу за лабораторијску дијагностику Универзитетског клиничког центра Републике Српске Бања Лука.
4. Испитаницима ће се радити KKS и DKS једном седмично, а CRP једном у двије седмице током апликације терапије до прогресије болести. Уколико наступи прогресија болести, испитаник се наставља пратити измјењеном динамиком. За испитанике који хемиотерапију примају на 14 дана KKS, DKS и CRP ће радити једном у 2 седмице, испитаницима који хемиотерапију примају на 21 дан једном у три седмице, а код испитаника који хемиотерапију примају на 28 дана једном у 4 седмице. Испитаници који нису у процесу активног лијечења на увид доносе тражене налазе приликом сваке посјете онкологу, динамиком предвиђеном од стране надлежног онколога. Сваки испитаник пратиће се проспективно годину дана од дана укључивања у истраживање.
5. Податке унијети у базу података за статистичку обраду, за шта ће бити потребно око 3 мјесеца.

Статистичка анализа података, која ће трајати око 3 мјесеца .

Да ли су предложени одговарајући план рада и временска динамика израде дисертације?	<u>ДА</u>	НЕ
---	-----------	----

5.9. Материјал и методологија рада

Дизајн истраживања: Опсервацијско, ретроспективно- проспективно, неинтервенцијско истраживање које се спроводи у Клиници за онкологију Универзитетског клиничког центра Републике Српске Бања Лука. Узорак су пацијенти који су били лијечени од 1.1.2022. до 31.1.2023. године. Сваки испитаник ће се пратити у трајању од годину дана и током тог периода ће се прикупљати подаци од значаја. Свим испитаницима укљученим у истраживање пратиће се укупно преживљавање и вријеме до прогресије болести до 31.1.2024. године.

Истраживање ће бити спроведено у Клиници за онкологију Универзитетског клиничког центра Републике Српске Бања Лука. Планирано је у складу са етичким стандардима датим у Хелсиншкој декларацији (ревидирана верзија из 1983. године) и у складу са правилима Етичког одбора за истраживања на људима и биолошком материјалу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, као и Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Републике Српске Бања Лука. Сваки испитаник у истраживању добиће информацију са детаљима који су у вези са истраживањем. Информисани пристанак, у писаној форми, биће потписан од стране сваког испитаника,

прије почетка истраживања.

Ово истраживање је у складу са Законом о заштити личних података Босне и Херцеговине.

Карактеристике испитаника: У истраживање ће се укључивати испитаници који ће започињати примјену прве линије системске хемиотерапије за лијечење карцинома гастроинтестиналног тракта. Биће дозвољена претходна примјена неoadјувантне и адјувантне хемиотерапије или хемиорадиотерапије. Прије започињања лијечења сви испитаници морају бити презентовани Мултидисциплинарном онколошком конзилијуму који је индиковоа терапију. Примјена системске терапије спроводиће се у Клиници за онкологију Универзитетског клиничког центра Републике Српске Бања Лука. Укупно преживљавање (OS) дефинисано је као вријеме од укључења у истраживање до смрти испитаника, а преживљавање без прогресије болести (PFS) дефинисано је као вријеме од укључења у истраживање до прогресије болести. Прогресија болести дефинисаће се као маркерска, радиолошка или клиничка.

Критеријуми за укључивање у истраживање:

1. Својеручно потписан Информисани пристанак за учешће у истраживању.
2. Испитаници који се лијече у Клиници за онкологију, Универзитетског клиничког центра Републике Српске Бања Лука, старији од 18 година.
3. Испитаници који имају метастатски или локално узнатредовали карцином гастроинтестиналног тракта, патохистолошки потврђен биопсијом или операцијом примарног тумора или метастазе.
4. Испитаници који имају одлуку Мултидисциплинарног конзилијума за примјену прве линије системске хемиотерапије.

Критеријуми за неукључивање у истраживање:

1. Испитаници који нису потписали Информисани пристанак за учешће у истраживању.
2. Солидни тумори других локализација, карцином плућа и хематолошка лимфопрлиферативна обољења
3. Аутоимуна обољења и упална стања (Реуматоидни артритис, Sjogrenov синдром, Morbus Bechterew, упалне болести тријева, Системски еритемски лупус (подаци добијени увидом у медицинску историју и анамнестички).
4. Испитаници који користе имуносупресиве.

Критеријуми за искључивање из истраживања:

1. Захтјев испитаника за искључивање из истраживања.
2. Захтјев испитаника за прекид специфичног онколошког лијечења.
3. Испитаници који настављају лијечење у другој установи.

Прије укључивања у истраживање испитаник ће потписати Информисани пристанак и детаљно ће му се објаснити методологија и циљ истраживања. Први дан апликације првог циклуса системске хемиотерапије рачунаће се као датум укључења у истраживање. Првог дана истраживања, евидентираће се вриједности прогностичких хематолошких и протеинских биомаркера. Испитаници ће радити комплетну крвну слику и диференцијалну крвну слику једном недељно, а *C* реактивни протеин једном у двије недеље до настанка прогресије болести. Након што наступи прогресија болести наставиће се евиденција лабораторијских налаза приликом доласка на хоспитализацију ради апликације друге линије терапије или симптоматске терапије. Код испитаника код којих се заустави примјена хемиотерапије налази ће се биљежити током контролних прегледа или заказаних хоспитализација. Приликом сваке посјете Клиници за онкологију, испитаници ће доносити на увид налазе туморских маркера те урађене и прочитане радиолошке налазе, који се раде према *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* и *European Society for Medical Oncology (ESMO)* смијерницама, те ће се детаљно узимати анамнеза и радити клинички преглед испитаника.

У истраживању ће се биљежити пол испитаника, старост, присуство алергија и коморбидитета, одговор на прву линију системске терапије, локализација примарног тумора, клинички стадијум болести, локализација метастаза, *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)*. Водиће се евиденција да ли су испитаници примали хемиорадиотерапију (CRT) и ако јесу која терапија је апликована, да ли је апликована неoadјувантна терапија и ако јесте који протокол и колико циклуса, да ли су испитаници оперисани и која је врста операције урађена, подаци о патохистологији (РН) и градусу тумора, за оперисане испитанике РН карактеристике препарата и патолошки прогностички фактори и да ли су испитаници након операције примали адјувантну терапију и ако јесу коју и колико циклуса. Водиће се евиденција о протоколу прве линије системске хемиотерапије, броју циклуса, смањивању дозе цитостатика, да ли ће уз хемиотерапију примати биолошку терапију, врсти биолошке терапије и броју циклуса биолошке терапије. За испитанике који буду на терапији одржавања евидентираће се која терапија је укључена и број циклуса. Узимаће се податак да ли испитаник на почетку лијечења има потребу за аналгетском терапијом и ако има да ли се ради о опиоидима или другим групама лијекова. Након што наступи прогресија болести биљежиће се податак да ли је испитаник примао другу линију терапије и који протокол. На основу хистологије тумора, испитаницима ће бити праћени туморски маркери.

У овом проспективном истраживању анализираће се хематолошки и протеински прогностички биомаркери са циљем дефинисања граничних cutoff вриједности, њихов међусобни однос и одређивање прогностичких група пацијената на основу њега, као и остали прогностички клиничко- патолошки маркери, за сваког испитаника.

Потребна величина узорка за детекцију величине ефекта од 0.33 у анализи варијансе за варијабле које представљају протеинске и хематолошке биомаркере, са два степена ризика на основу cut-off вриједности, за ниво статистичке значајности од 0.05 и статистичку снагу од 0.8 износи 74. Величина ефекта добијена је на основу претпостављених односа вриједности објашњене и резидуалне варијансе од 0.1 према 0.9. Израчунавање величине

узорке урађено је помоћу програма G-power 3.1.6. (http://www.psych.uni-duesseldorf.de/abteilungen/aap/gpower3/download-and-register/Dokumente/GPower_3.1.6.zip)

Статистичке методе

За анализу примарних података користиће се дескриптивне статистичке методе, методе за тестирање статистичких хипотеза, методе за анализу повезаности, методе за моделовање односа исхода и потенцијалних предиктора и методе за анализу времена до догађаја од интереса. Зависно од типа варијабли и нормалности расподеле, дескрипција података биће приказана као n (%), аритметичка средина \pm стандардна девијација или медијана (мин-макс). Од метода за тестирање статистичких хипотеза користиће се: т-тест, Mann-Whitney тест, хи-квадрат тест, Fisherov тест тачне вјероватноће. Од метода за анализу повезаности примјениће се Pearsonov коефицијент линеарне корелације или Spearmanov коефицијент корелације рангова. За моделовање односа зависних варијабли са потенцијалним предикторима користиће се регресиони модели. За анализу времена до настанка исхода од интереса користиће се Kaplan Meierova метода. За проналажење независног предиктора исхода од интереса користиће се Сохов регресиони модел са 95% интервалом повјерења. Подаци ће бити цензорисани из следећих разлога: код испитаника се током периода праћења није десио исход од интереса или је изгубљен из евиденције. Статистичке хипотезе биће тестиране на нивоу статистичке значајности (алфа ниво) од 0,05. Резултати ће бити приказани табеларно и графички. Сви подаци биће обрађени у IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago IL, USA) софтверском пакету или R програмском окружењу (R Core Team, 2021).

Да ли су предвиђени материјал и методологија рада одговарајући?	<u>ДА</u>	НЕ
---	-----------	----

5.10. Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

Истраживање ће се вршити у Универзитетском клиничком центру Републике Српске (УКЦ РС).

Да ли су предвиђени одговарајуће мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад?	<u>ДА</u>	НЕ
--	-----------	----

Да ли је планирана сарадња са другим институцијама у земљи и иностранству?	ДА	<u>НЕ</u>
--	----	-----------

Да ли је тема подобна?	<u>ДА</u>	НЕ
------------------------	-----------	----

6. ЗАКЉУЧАК

Да ли студент испуњава прописане услове?	<u>ДА</u>	НЕ
--	-----------	----

Да ли је тема подобна?	<u>ДА</u>	НЕ
------------------------	-----------	----

Да ли ментор испуњава прописане услове?	<u>ДА</u>	НЕ
---	-----------	----

Да ли коментор испуњава прописане услове?	ДА	НЕ
---	----	----

Образложење (до 300 ријечи): На основу увида у приложену документацију закључује се да студент др мед. Драгана Ступар испуњава потребне услове у складу са прописима за одобрење и израду теме докторске дисертације.

Предложена тема „Хематолошки и протеински прогностички биомаркери у првој линији системске хемиотерапије гастроинтестиналних тумора“ је актуелна, недовољно истражена и занимљива са научног и стручног аспекта.

Комисија је утврдила да предложени ментор доц. др сци. мед. Саша Јунгић, примаријус интерниста- онколог, доцент на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци, испуњава све услове за менторство.

На основу свега изложеног Комисија за оцјену подобности студента, теме и ментора за израду докторске дисертације упућује позитивну оцјену и са великим задовољством предлаже да се прихвати позитивна оцјена подобности студента, теме и ментора и одобри даља израда докторске дисертације.

Мјесто и датум: Бањалука, 13.8.2024.

Проф. др Зденка Гојковић, с.р.

Професор Медицинског факултета, редовни професор, научна област онкологија са радиотерапијом, Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци

Предсједник комисије

Проф. др Горан Марошевић, с.р.

Професор Медицинског факултета, ванредни професор, научна област онкологија са радиотерапијом, Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци

Члан

Прим. доц. др сци. Инга Маријановић, с.р.

Доцент, научна област онкологија са радиотерапијом, Медицински факултет, Универзитет у Мостару

Члан

Име и презиме, титула и звање

Члан

ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије дужан је да у извјештај унесе образложење, односно разлоге због којих не жели да потпише извјештај.

У прилогу Извјештаја доставити:

1. Одлуку о прихватању пријаве теме докторске дисертације;
2. Одлуку о именовану Комисије за оцјену подобности студента, теме и ментора за израду докторске дисертације;
3. Доказе о подобности чланова комисије (радови и пратећи докази из члана 12. Правила студирања на III циклусу студија за студије започете закључно са академском годином 2021/2022, односно докази из члана 31. Правила студирања на трећем циклусу студија за студије започете од академске 2022/2023. године); и
4. Доказе о подобности ментора/коментора (радови и пратећи докази из члана 11. Правила студирања на III циклусу студија за студије започете закључно са академском годином 2021/2022, односно докази из члана 30. Правила студирања на трећем циклусу студија за студије започете од академске 2022/2023. године).