



## ИЗВЈЕШТАЈ

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

### 1. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовано комисију: Научно-наставно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенат Универзитета у Бањој Луци

Датум именовања комисије: 11.06.2024 године

Број одлуке: 18/3.417/24

Чланови комисије:

1. Симатовић др Милан	Редовни професор	Хирургија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
УКЦ Бања Лука		предсједник
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
2. Хаџисмаиловић др Адемир	Ванредни професор	Хирургија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
КЦУ Сарајево/ Клиника за торакалну хирургију		члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
3. Церић др Тимур	Ванредни професор	Онкологија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
КЦУ Сарајево/ Клиника за онкологију		члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
4. Звиздић др Златан	Ванредни професор	Хирургија/ дјечија хирургија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
КЦУ Сарајево/ Клиника за дјечију хирургију		члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
5.		

Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

## 2. ПОДАЦИ О СТУДЕНТУ

Име, име једног родитеља, презиме: Сафет /Есед/ МУШАНОВИЋ

Датум рођења: 25.09.1975 године

Мјесто и држава рођења: Бања Лука, БиХ

### 2.1. Студије првог циклуса или основне студије или интегрисане студије

Година уписа:	1995 година	Година завршетка:	2002 година	Просјечна оцјена током студија:	8
---------------	----------------	-------------------	-------------	------------------------------------	---

Универзитет: Универзитет у Сарајеву

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Медицина

Стечено звање: доктор медицине

### 2.2. Студије другог циклуса или магистарске студије

Година уписа:	2016	Година завршетка:	2018	Просјечна оцјена током студија:	9
---------------	------	-------------------	------	------------------------------------	---

Универзитет: Универзитет у Сарајеву

Факултет/и: Медицински

Студијски програм: Клинички смјер

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

Учесталост лимфогених метастаза у односу на степен диференцираности и присуство лимфоваскуларне инвазије код плућног карцинома- одбранио тезу 26.04.2018 године.

Ужа научна област завршног рада другог циклуса или магистарске тезе: Торакална хирургија

Стечено звање: Магистар медицинских наука

### 2.3. Студије трећег циклуса

Година уписа:	2018	Број ECTS остварених до сада:	180	Просјечна оцјена током студија:	8,75
---------------	------	----------------------------------	-----	------------------------------------	------

Факултет/и: Медицински факултет Бања Лука

Студијски програм: Биомедицинске науке

## 2.4. Приказ научних и стручних радова кандидата

РБ	Подаци о референци	Категорија <sup>1</sup>
1.	<b>Mušanović S, Pilav I, Ćustović O.</b> Can the risk of the N disease development be related to the degree of differentiation of tumor cells and the presence of peritumoral lymphocytic infiltration in the non-small cell lung cancer. MED ŽURNAL. 2019;25(3-4):50-54 (Original article)	
<p>Истраживање је укључивало узорак од 331 пацијента, свих узраста, оба пола са комплетном ресекцијом доказаног рака плућа уз комплетну лимфаденектомију. Перитуморална лимфоваскуларна инфилтрација је укључивала подручје око руба тумора до 1мм. У закључку се наводи сљедеће да је најчешћи тип рака плућа био аденокарцином. При чему је перитуморална лимфоваскуларна инфилтрација била присутна у више од 69% случајева. Израчунати релативни ризик од метастаза у лимфним чворовима уз присуство перитуморалне лимфоваскуларне инфилтрације износи 35,5. Дакле постоји 35,5% већи ризик од развоја Н болести када је присутна лимфоваскуларна инфилтрација него када је нема. У дискусији се наводи да је ПТЛИИ / лимфоваскуларна перитуморална инфилтрација/ је била присутна код 86 / 37,55% пацијената/ са Н0 дескриптором, 128 /55,89% /пацијената са Н1 дескриптором и 15 / 6,55%/ пацијената са Н2 дескриптором. У ретроспективном приказу хируршког лијечења примарног карцинома плућа од стране Бачића и аутора на узорку од 146 ресектата, Н0 болест је била присутна у 64,6% случајева, Н1 у 21% и Н2 у 14,4% пацијената.</p>		
РБ	Подаци о референци	Категорија
2.	<b>Pilav I, Alihodžić-Pašalić A, Mušanović S, Hadžismailović A, Pilav A, Kadić K, Ćustović O, Dapčević M.</b> Effects of neoadjuvant therapy after the initial assessment of operability in patients with borderline operable and inoperable stage IIIA non-small lung cancer. MED ARCH. 2020; 74(5):350-354 (Original article).	
<p>Радам се хтјело показати оправданост и учинковитост неoadјувантне терапије без да се реферише врста хемотерапеутика код гранично операбилних пацијената стадија IIIA. Ретроспективна студија је укључила 65 пацијената. Након циклуса неoadјувантне терапије 19 пацијената који су имали одговор је хируршки третирано. Анализирани су хистолошки тип тумора, статус регионалних лимфних чворова и постигнути Р статус. У резултатима се видејло да је од укупног броја пацијената који су третирани неoadјувантном терапијом 19 пацијената од 65 или 29,23% случајева је постигло клинички одговор са смањењем стадија тумора. Од 19 пацијената који су подвргнути хируршком лијечењу, 16 пацијената је прошло хируршку ресекцију док су 3 пацијента ушла у скупину експлорације /није се могла учинити хируршка ресекција/. Највећи број пацијената је имао Н0 и Н1 стадиј / по 6 пацијената/. Р0 ресекција је постигнута код 14 пацијената / 14/16, 87,5% случајева/ док су преостала 2 имала Р1 у ПХД налазу. 1 пацијент је имао фаталан исход.</p>		
РБ	Подаци о референци	Категорија

<sup>1</sup> Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикацији 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.

3.	<b>Mušanović Safet.</b> <i>Učestalost limfogenih metastaza u odnosu na stepen diferenciranosti i prisutvo limfovaskularne invazije kod plućnog karcinoma:</i> magistraski rad. Sarajevo: Univerzitet u Sarajevu, Medicinski fakultet; 2018;87 str.: ilustr. WF 658 Muša 2018. Notes: mentor prof. dr. Safet Guska	
<p>Степен диференцираности и перитуморална лимфоваскуларна инфилтрација код бронхијалног карцинома немалих станица није била истражена, укључујући прогностичке факторе који могу утицати на појаву лимфних метастаза као и прогнозу и третман. Главни циљ студије је био утврдити повезаност између степена диференцираности немикроцелуларног карцинома плућа /Г стадиј/ и присуства перитуморалне лимфоваскуларне инвазије са појавом лимфогених метастаза стадија Н1 и Н2. Секундарни циљеви су били успоставити однос између најчешће извођених хируршких процедура и најчешћих патохистолошких типова, утврдити присуство Н1 и Н2 стадија болести те успоставити однос између Н1 и Н2 метастаза и најчешћих патохистолошких типова карцинома бронха. У студију је било укључено 331 пацијент свих старосних група, оперисаних на клиници за торакалну хирургију КЦУ Сарајевоу са дг бронхијалног карцинома. Рак плућа је био присутан код 78% мушкараца и 22 % жена. Са просјечном животном доби +- 63 године. Најчешћи тип операције је била анатомска ресекција нивоа лобектомије. Анализа Г стадија као дескриптора у фреквенцији лимфоваскуларне инвазије указала је да су пацијенти са умјерено диференцираним туморским ћелијама Г2 били најчешћи. Закључак студије је био да је лимфоваскуларна инфилтрација / <math>p &lt; 0,001</math> / показала већи значај у овом моделу док степен диференцираности тумора / Г стадиј / није био значајан.</p>		
РБ	Подаци о референци	Категорија
4.	<b>Mušanović S, Guska S, Hadžismailović A, Pilav I.</b> Solitarni fibrozni tumor. SCRIPTA MEDICA 2008; 39(1, 1 Suppl.):239-342. Notes: Zbornik radova kongresa "Majski pulmološki dani 2008", Jahorina, Republika Srpska, BiH, 22.-24. maj 2008	
<p>Солитарни фиброзни тумор је био класифициран од стране Свјетске здравствене организације у двије групе и то бенигни и малигни. ПХД класификација се базира на три карактеристике и то више од 4 митозе у 10 поља високог увећања, плеоморфизам и некроза су знакови малигнитета. Основна терапијска техника је хируршка ен блоцк ресекција. Адјувантно лијечење код малигнућ облика према литератури није баш добило резултат. Хируршко лијечење је прва линија терапије чак и у случају рецидива основног обољења. Неоадјувантно лијечење које је предложено за малигне облике овог тумора је ограничено јер није могуће преоперативно утврдити дефинитивну ПХД дијагнозу. То је због недовољне количине ткива коју пружа пункциона биопсија под контролом ЦТ-а. У закључку се наводи да је у третману солитарног фиброзног тумора одабрана хируршка ен блоцк ресекција је основна терапијска техника. Након хируршког лијечења и ПХД верификације примјењена је адјувантна терапија али иста није добила резултата.</p>		
РБ	Подаци о референци	Категорија
5.	Pilav I, Alihodžić- Pašalić A, <b>Mušanović S</b> , Kadić K, Dapčević M, Čustović O. Efficacy of video-assisted thoracoscopy surgery (VATS) in the treatment of primary pleural empyema. ACTA INFORM MED. 2020; 28(4):262-265 (Original article).	

Циљ овог истраживања је био утврдити учинковитост методе VATC у хируршком лијечењу примарног плеуралног емпијема, У студији је учествовало 50 пацијената са налазима који одгоарају ППЕ / парапнеумоничног емијема/ током периода од 3 године којима је VATC метода примјењена у хируршком лијечењу. Утврђена је укупна дужина лијечења од 13,56 +- 7,98 дана. Дужина хоспитализације је износила 9,90-+3,315 дана. Трајање торакалне дренаже је било 8,06 -+3,005 дана. Лијечење у 94% случајева завршено је примарним поступком без доидатних интервенција. На темељу коначног исхода сви пацијенти су отпуштени као излијечени. У закључку се наводи да је наидеалнији тиминг хируршког лијечења примјеном VATC методе анамнеза болести у трјању од 4 седмице, дебридемент или VATC +, декортикација су сигурни и учинковити хиррушки поступци поготово у прва два стадија болести. Препоручује се користити ову методу као прву хируршку опцију за пацијенте у раном стадију емпијема плеуре.

*Оцјена релевантности научне и стручне активности кандидата за предложену тему дисертације:*

Да ли студент испуњава прописане услове?

ДА

НЕ

### **3. ПОДАЦИ О МЕНТОРУ**

Име и презиме: Проф. Др Илијаз ПИЛАВ

Академско звање: Ванредни професор

Научно поље и ужа научна област: Хирургија

Матична институција стицања избора у звање: Медицински факултет Сарајево

Биографија (до 300 ријечи): . **Лични подаци**

*Име* **Илијаз Пилав**

*Датум рођења* 13.12.1964.

*Мјесто рођења* Сребреница

*Националност* Бошњак

## **2. образовање**

1971 – 1979 Основна школа у Сребреници

1979 - 1983 Гимназија у Сребреници

1984 - 1989 Медицински факултет Универзитета у Сарајеву (8,50)

1990 Стучни испит

## **3. Специјализације, магистериј, докторат**

**1999** **Положен специјалистички испит из Опће хирургије**

2003- 2005 *Постдипломски студиј (клинички смјер) Медицинског факултета  
Универзитета у Сарајеву, (9,70)*

2009.(27.02)  
*антибиотског* *Одбрањен Магистарски рад: „Дефинисање почетног  
третмана код примарног плеуралног емпијема“  
– Медицински факултет Универзитета у Сарајеву*

**2009** **Положен субспецијалистички испит из Грудне хирургије**

**2013.(22.03.)** **Одбрањена докторска дисертација: „Значај видеоасистираних  
торакоскопије у лијечењу раних стадија плеуралног емпијема“  
– Медицински факултет Универзитета у Сарајеву**

## **4. Хисторија запослења (Кретање у служби)**

01/1990 – 1992 Дом Здравља Сребреница

04/1992 – 11.07/1995 *Болница Сребреница*

1995- 1996 *УКЦ Тузла*

1997-2003 *Завод за хитну медицинску помоћ Сарајево – шеф хируршке службе*

2003 до данас *КЦУС Клиника за торакалну хирургију – шеф клинике*

#### **5. Страни језици**

*Енглески* *Активно*

*Руски* *Активно*

#### **6. Звања**

**2007-2011** *Асистент на Катедри за хирургију  
Медицински факултет Универзитета у Сарајеву*

**2011-2016** *Виши асистент на Катедри за хирургију  
Медицински факултет Универзитета у Сарајеву*

**2016-** *Доцент на Катедри за хирургију Медицинског факултета  
Универзитета у Сарајеву*

**2020 -** *Ванредни професор на Катедри за хирургију Медицинског факултета  
Универзитета у Сарајеву*

*Редован члан Европског удружења грудних хирурга (ЕЦТС).*

*Редован Члан Европског удружења ендоскопских хирурга*

#### **7. Стручно усавршавање:**

2004 *Клиник „Др.Хорст Сцхмит” Тхорах цхирургие Виесбаден – Германи*

2005 *Универзитетска болница Инсбруцк – Аустрија*

2006 *Универзитетска болница Линз -Аустрија*

2007 *Универзитетска болница Праг –Чешка*

2008 *Универзитетска болница Арнхем – Холандија*

2010	<i>Керкоф клиник Бад Наухеим –Њемачка</i>	
2011	<i>Керкоф клиник Бад Наухеим –Њемачка</i>	
2014	<i>Керкоф клиник Бад Наухеим –Њемачка</i>	
2009	<i>Савјетовање: РЕФОРМА ВИСОКОГ ОБРАЗОВАЊА – ПРИМЈЕНА БОЛОЊСКИХ ПРИНЦИПА НА УНИВЕРЗИТЕТУ У САРАЈЕВУ</i>	
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.	<b>Пилав И</b> , Гуска С, Мушановић С.Цомпаративе адвентагес оф ВАТС ин релатион то стандард тхорациц драинаге ин примар плеурал емпиема третманс- Компаративне предности ВАТС-а у односу на стандардну торакалну дренажу у лијечењу примарног плеуралног емпијема. МЕД ЖУРНАЛ. 2016;22(1):45-48 (Оргинал артицл).	
2.	<b>Пилав И</b> , Guska S, Mušanović S. Impact of accompanying diseases on results of treating patients with pleural empyema. MED ŽURNAL. 2013;19(4):327-330.	
3.	<b>Пилав И</b> . <i>Značaj videoasistirane torakoskopije u liječenju ranih stadija pleuralnog empijema: doktorska disertacija</i> . Sarajevo: Univerzitet u Sarajevu, Medicinski fakultet; 2012:112 str.: ilustr.	
4.	Guska S, <b>Пилав И</b> , Mušanović S. Clinical Significance of Isolated Sternal Fracture. MED ARH. 2010;64(1):17-21.	
5.	Zvizdić Z, <b>Пилав И</b> , Terzić S, Mešić A, Milišić E. HITNA NEONATALNA HIRURŠKA STANJA. Sarajevo: Grupa autora; 2020. 244 str.; ilustr.	
Да ли ментор испуњава прописане услове?		<u>ДА</u> НЕ



#### 4. ПОДАЦИ О КОМЕНТОРУ

Име и презиме: Проф др Снежана МИЛИЧЕВИЋ

Академско звање: Редовни професор

Научно поље и ужа научна област: Урологија

Матична институција стицања избора у звање: Медицински факултет Бања Лука

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

##### **Образовање:**

стечено звање, мјесто завршетка, тема одбрањене тезе

Медицински факултет Сарајево

Доктор опште медицине

Сарајево, 1989.

Медицински факултет у Сарајеву, Медицински факултет у Бања Луци

Магистар медицинских наука

Бања Лука, 2001. године

“Квантификација простатичних симптома након отворене простатектомије“; ментор, проф. др Јован Николић, Клинички центар Србије

Медицински факултет у Српском Сарајеву

Медицински факултет Универзитета Српско Сарајево 2004 .

„Анализа успјешности третмана бенигне хиперплазије простате методом отворене простатектомије и трансуреетралнементор проф др Јован Николић, Клинички центар Србије

**Претходни избори у наставна И научна звања / институција, звање, година избора/;**

1. Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета у Бања Луци, а уз сагласност Универзитета у Бањалуци актом 05-41/02, од 24.01.2002 **виши асистент** на предмету хирургија на период од 5 година,

2. Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета у Бања Луци, а уз сагласност Универзитета у Бањалуци актом број 05-167/05 од 21.06.2005. године, **доцент** на предмету Хирургија на период од 5 година.

3. Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета у Бања Луци, а уз сагласност Универзитета у Бањалуци актом број 05-3071-XXXVIIIИИ-14.4.7/10 од 15.07.2010.године, **ванредни професор** за ужу област Хирургија у трајању од 6 година.

4. Одлуком Скупштине Академије медицинских наука Босне и Херцеговине број 025 од 22.05.2012. **редовни члан** Академије медицинских наука Босне и Херцеговине.

5. Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета у Бањалуци, ауз сагласност Универзитета у Бања Луци од 18.07.2016. године, **редовни професор** за ужу научну област Хирургија.

***Чланство у стручним и домаћим удружењима:***

Удружење уролога Републике Српске / Предсједник Удружења/

Комора доктора Медицине Републике Српске

Друштво доктора медицине Републике Српске

Донорска мрежа БиХ

Европска Асоцијација Уролога (Еуропеан Асоциатион оф Урологу ЕАУ)

Почасни члан Уролошке секције Српског љекарског друштва  
 Редовни члан Академије медицинских наука Босне и Херцеговине

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.	<i>Милићевић С. Ургентна стања у урологији. Бањалука: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци; 2015.</i>	
2.	Масић И, Јанковић С, Донећ Д, Курјак А, Зилдзић М, <b>Милићевић С. Тхе Басић Принциплес оф Едитинг Биомедицал Сциентифиц Јоурналс. Ацта информатица медица 2020;Вол. 28, Но. 4:234-238.</b>	
3.	<b>Милићевић С, Бијелић Р, Кривокућа В, Јаковљевић Б. Дуплех Систем витх Ецтопиц Уретер Опенс инто тхе Постериор Уретхра: Цасе Репорт. Медицал Арцхивес 2018;Вол. 72, Но. 2;145-147.</b>	
4.	<b>Милићевић С, Бијелић Р, Кривокућа В, Јаковљевић Б. Дуплех Систем витх Ецтопиц Уретер Опенс инто тхе Постериор Уретхра: Цасе Репорт. Медицал Арцхивес 2018;Вол. 72, Но. 2;145-147.</b>	
5.	<b>Милићевић С, Бијелић Р, Грбић Б, Јаковљевић В. Епидемиологу анд Дијагностиц оф Простате Цанцер Дуринг ЦОВИД-19 Пандемиц Интернационал Јоурнал он Биомедицине анд Хеалтхцаре 2020;Вол. 8, Но. 2:93-100.</b>	

Да ли коментор испуњава прописане услове?

ДА

НЕ

## 5. ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

### 5.1. Формулација назива дисертације (наслова)

Туморска регресија након неoadјувантне терапије у процјени операбилности пацијената са немикроцелуларним карциномом плућа стадијума 111А

Да ли је наслов тезе подобан?

ДА

НЕ

### 5.2. Научно поље и ужа научна област

Хирургија, Торакална хирургија

Да ли су научно поље и ужа научна област исти као код ментора/коментора?

ДА

НЕ

### 5.3. Предмет истраживања

У задње вријеме све се више гранично операилни пацијенти стадија IIIА подвргавају неoadјувантној терапији прије хируршког лијечења. Циљ је превођење тумора из вишег у нижи стадиј који је погодан за хируршку ресекцију.<sup>(1,2,3)</sup> Међутим, дешава се да неки пацијенти боље, а неки слабије одреагују на неoadјувантну терапију. Разлог је још увијек непознат. Дисертацијом ће се покушати доћи до одговора. Да ли је разлог:

а) Опште станје пацијента?

б) Врста хемотерапијског лијека који се орди

ц) Протекло вријеме од постављања дијагнозе до почетка лијечења?

д) Имунохистохемијски моменат тумора.....

Неодјувантна терапија код болесника са локално узнапредовалим IIIА стадијумом карцинома плућа и захваћеним N2 лимфним чворовима /иноперабилни или гранично операбилни/, један је од модуса мултимодалног лијечења болесника са немикроцелуларним карциномима плућа (НСЦЦ). Управо су ти пацијенти предмет истраживања овог рада. Овакав приступ подразумијева покушај превођење болесника из вишег у нижи стадијум болести - „downстагинг”<sup>(2,4,9)</sup>. До данас није утврђена повезаност између појединих образаца туморског одговора и врсте терапије<sup>(10,19,33)</sup>. С обзиром на значај комплетног патолошког одговора и туморске регресије у прогнози исхода лијечења, изналажење ове повезаности је од значаја за дизајнирање будућих неoadјувантних терапија и врсте онколошког лијека који ће се користити / **Гемзар, Цистплатин или Карбоплатин** / те у коначници јасно прецизирати смјернице у примјени модалитета лијечења код иноперабилних и гранично операбилних пацијената до потпуног излијечења.

Последњих година све се више испитује синергистичко дејство имунотерапије у

комбинацији са неoadјувантном кемотерапијом.

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**

У доступној медицинској литератури и релевантним часописима о овој теми нема јасно прецизираних смјерница. Ипак тема је врло модерна и о истој се много пише али када је у питању употреба имунотерапије у комбинацији са неoadјувантном кемотерапијом код гранично операбилних пацијената са немикроцелуларним карцином стадија IIIA. У TNM класификација, односно патохистолошка верификација супстрата након хируршке ресекције мјерењем туморске регресије и aree резидуалног тумора је златни стандард у процјени учинковитости неoadјувантне терапије у селектираним пацијентима са немикроцелуларним карцином плућа који су гранично операбилни. Степен туморске регресије је градиран на основу количине очуваног туморског ткива у три градуса и то;

1. Градус 1- Без или са само мањом више спонтаном регресијом тумора,
2. Градус 2-Морфолошки позитивни знаци неoadјувантне терапије/ индукована регресија/,
3. Градус 3-Комплетна регресија тумора без присуства очуваног туморског ткива.

Ареа резидуалног тумора / АРТ/ мјери се на начин да се микроскопски означи и израчуна површина остатног/резидуалног тумора. Мјера је цм<sup>2</sup>.

Ареа резидуалног тумора има 5 група и то;

Група 1- 0%

Група 2-1-10%

Група 3-11-50%

Група 4-51-90%

Група 5- 91-100 %.

Важно је навести двије велике студије које су се бавиле овом проблематиком.

Клиничка истраживања, као што су **CheckMate 816** (2021. г.) и **NEOSTAR** (2022. г.), показала су да комбинација неoadјувантне терапије са ИМУНОТЕРАПИЈОМ, посебно са **ниволумабом**, значајно побољшавају превођење НЦЦЦ IIIA у нижи стадиј са хазард односом 0,63.

**НЕОСТАР студија** је показала већу стопу патолошког одговора на примијењену терапију / САД 2022.година/- резултат патолошког одговора је био 50%.

Ови подаци потврђују да неoadјуватна терапија, посебно у комбинацији са имунотерапијом значајно смањују ризик од рецидива и повећава укупно преживљавање код пацијената са НСЦЛЦ ПА.

Нажалост, у БИХ још нема довољан број пацијената третираних комбинацијом хемотерапије и имунотерапије да би се могла реализовати студија.

### Литература

- [1] Globocan 2020 BiH [2] Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al (2019). Epidemiology of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 143:e1S-29S.
- [2] Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL et al (2018). Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. PloS Med, 5:e185.
- [3] Y C Zhou , Y P Lin , Q Li , L Y Ma , X Liu , X X Wang, et al. Analysis of EGFR mutation and clinical features of lung cancer in Yunnan. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2020 Sep 23;42(9):729-734. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20200313-00201.
- [4] William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Allen P. Burke, Alexander Marx, Andrew G. Nicholson. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th edition. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2020.
- [5] Grapatsas K, Leivaditis V, Tsiligianni Z, et al. Epidemiology, risk factors, symptomatology, TNM classification of Non Small Cell Lung Cancer. An overview while waiting the 8th TNM classification. Oncomedicine 2019; 2:14-23. doi:10.7150/oncm.17097.
- [6] T Mairinger. Histology, cytology and molecular diagnostics of lung cancer. Pathologie 2019 Nov;40(6):649-661. doi: 10.1007/s00292-019-00677-8
- [7] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. (2021). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 350:2129-39.
- [8] Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. (2019). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science. 304:1497-500.
- [9] Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. (2020). EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from „never smokers“ and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. Proc Natl Acad Sci USA. 101:13306-11.
- [10] Brose MS, Volpe P, Feldman M, et al. (2018). BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. Cancer Res. 62:6997-7000.
- [11] Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. (2017). Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. J Clin Oncol. 29:2046-51.
- [12] Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al. (2019). Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. Clin Cancer Res. 18:4910-8.
- [13] Soda M, Choi YI, Enomoto M, et al. (2016) Identification of the transforming EML4-ALK

- 26 fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 448:561-6.
- [14] Stephens P, Hunter C, Bignell G, et al. (2021) Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. *Nature*. 431:525-6.
- [15] Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. (2007). Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*. 131:1190-203.
- [16] Lipson D, Capelleli M, Yelensky R, et al. (2021). Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med*. 18:382-4.
- [17] Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. (2019) RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*. 18:378-81.
- [18] Yokota K, Sasaki H, Okuda K, et al. (2012) KIF5B/RET fusion gene in surgically-treated adenocarcinoma of the lung. *Oncol Rep*. 28:1187-92.
- [19] Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, et al. (2021) Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangement in lung cancer. *Nat Med*. 19:1469-72.
- [20] Fernandez-Cuesta L, Plenker D, Osada H, et al. (2018). CD74-NRG1 Fusions in Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov*. 4:415-22.
- [21] Shimosato Y, Suzuki A, Hashimoto T, et al. (2015). Prognostic implications of fibrotic focus (scar) in small peripheral lung cancers. *Am J Surg Pathol*, 4:365-73.
- [22] Russell PA, Barnelt SA, Walkiewicz M, et al. (2013). Correlation of mutations status and survival with predominant histologic subtype according to the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification in stage III (N2) patients. *J Thorac Oncol*, 8:46-8.
- [23] Russell PA, Wainer Z, Wright GM, et al. (2021). Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicalpathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol*, 6:1496- 504.
- [24] Tsuta K, Kawago M, Inoue E, et al. (2017). The utility of the proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations. *Lung Cncr*, 81:371-6.
- [25] Travis WD, Rekhtman N (2011). Pathological diagnosis and classification of lung cancer in small biopsies and cytology: strategic management of tissue for molecular testing. *Semin Respir Crit Care Med*, 32:22-31.
- [26] Rekhtman N, Brandt SM, Sigel CS, et al. (2011). Suitability of thoracic cytology for new therapeutic paradigmus in non-small cell lung carcinoma: high accuracy of tumor subtyping and feasibility of EGFR and KRAS molecular testing. *J Thorac Oncol*, 6:451-8.
- [27] Travis WD, Brambilla, Noguchi M, et al. (2021). International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international 27 multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 6:244-85.
- [28] Warth A, Muley T, Meister M, et al. (2012). The novel histological International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival. *J Clin Oncol*, 30:1438-46.
- [29] Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, et al. (2013). Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients. *J Thorac Oncol*, 8:52-61.
- [30] Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. (2019). 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*, 24:653-64.
- [31] Kadota K, Yeh YC, Sima C, et al. (2014) The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype. *Mod Pathol*. 27:690-700.

- [32] Travis WD, Brambilla E, Muller-Hernelink HK, et al. (2020). WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart 3rd ed Lyon: IARC.
- [33] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. (2013). Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected spec... implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med*, 137:665-705.
- [34] Cha MJ, Lee HY, Lee KS, et al. (2014). Micropapillary and solid subtypes of invasive lung adenocarcinoma: clinical predictors of histopathology and outcome. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 147:921-8.
- [35] Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. (2018) Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 83:584-94.
- [36] Park SK, Cho LY, Yang JJ, et al. (2010). Lung cancer risk and cigarette smoking, lung tuberculosis according to histologic type and gender in a population based case-control study. *Lung cancer*, 68:20-6.
- [37] Guo HR, Wang NS, Hu H, et al. (2004) Cell type specificity of lung cancer associated with arsenic ingestion. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 13:638-43.
- [38] Huang HH, Huang JY, Lung CC, et al. (2013) Cell-type specificity of lung cancer associated with low-dose soil heavy metal contamination in Taiwan: an ecological study, *BMC Public Health.* 13:330.
- [39] Martinez VD, Buys TP, Adonis M, et al. (2020) Arsenic-related DNA copy-number alteration in lung squamous cell carcinomas. *Br J Cancer.* 103:1277-83. 28
- [40] Taeger D, Johnen G, Wiethage T, et al. (2019). Major histopathological patterns of lung cancer related to arsenic exposure in German uranium miners. *Int Arch Occup Environ Health*, 82:867-75.
- [41] Colby TV, Koss MN, Travis WD (2016). Tumors of the Lower Respiratory Tract. AFIP Atlas of Tumor Pathology. 3rd ed. Volume 13. Washington, DC: American Registry of Pathology.
- [42] Corrin B, Symmers WSIC (2014). Systemic Pathology: The Lungs. Volume 5 3rd ed London: Churchill Livingstone.
- [43] Steger C, Steiner HJ, Moser K, et al. (2019). A typical thymic carcinoid tumour within a thymolipoma: report of a case and review of combined tumours of the thymus. *BMJ Case Rep.*
- [44] Travis WD, Gal AA, Colby TV, et al. (2012). Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. *Hum Pathol*, 29:272-9.
- [45] Geurts TW, Nederlof PM, van den Brekel MW, et al. (2015) Pulmonary squamous cell carcinoma following head and neck squamous cell carcinoma: metastasis or second primary? *Clin Cancer Res*, 11:6608-14.
- [46] Geurts TW, van Velthuysen ML, Broekman F, et al. (2021) Differential diagnosis of pulmonary carcinoma following head and neck cancer by genetic analysis. *Clin Cancer Res*, 15:980-5.
- [47] Leong PP, Rezai B, Koch WM, et al. (2017) Distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Ins.* 90:972-7.
- [48] van der Sijp Jr, van Meerbeeck JP, Maat AP, et al. (2022). Determination of the molecular relationship between multiple tumors within one patient is of clinical importance. *J Clin Oncol*, 20:1105-14.
- [49] Yanagawa N, Wang A, Kohler D, et al. (2021). Human papilloma virus genome is rare in North American non small-cell lung carcinoma patients. *Lung Cancer*, 79:215-20.
- [50] Park KS, Liang MC, Raiser DM, et al. (2011). Characterization of the cell of origin for small cell lung cancer. *Cell Cycle*, 10:2806-15.



- [51] Sutherland KD, Proost N, Brouns I, et al. (2019). Cell of origin of small lung cancer: activation of Trp53 and Rb1 in distinct cell types of adult mouse lung. *Cancer Cell*, 19:754-64.
- [52] Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X, et al. (2014) Cross-entity mutation analysis of lung neuroendocrine tumors sheds light into their targets. Abstract nr 1531. Proceedings of the 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Apr 5-9; 2014 San Diego, CA.
- [53] Oshiro J, Kusomoto M, Matsuno Y, et al. (2020). CT finding of surgically resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in 38 patients. *AJR Am J Roentgenol*, 182:87-91 29
- [54] Nicholson SA, Ryan MR (2018). A review of cytologic findings in neuroendocrine carcinomas including carcinoid tumors with histologic correlation, *Cancer*. 90:148-61.
- [55] Kadota K, Nitadori J, Sima C, et al. (2015) Tumor spread through air spaces is an important pattern of invasion and impacts the frequency and location of recurrences following limited resection for small stage I lung adenocarcinomas. *J Thoracic Oncol*. Forthcoming
- [56] Onozato ML, Kovach AE, Yeap BY, et al (2013). Tumor islands in resected early-stage lung adenocarcinomas are associated with unique clinicopathologic and molecular characteristics and worse prognosis. *Am J Surg Pathol*, 37:287-94.
- [57] Sardari Nia P, Colpaert C, Vermuelen P, et al (2018). Different growth patterns of nonsmall cell lung cancer represent distinct biologic subtypes. *Ann Thorac Surg*, 85:395-405.
- [58] Sardari Nia P, Van Loo S, Weyler J, et al (2016). Prognostic value of a biologic classification of non-small cell lung cancer into the growth patterns along with other clinical, pathological and immunohistochemical factors. *Eur J Cardiothorac Surg*, 38:628-36.
- [59] Burns TR, Underwood RD, Greenberg SD, et al. (2016). Cytomorphometry of large cell carcinoma of the lung. *Anal Quant Cytol Histol*. 11:48-52.
- [60] Geisinger KR, Stanley MW, Raab SS, et al. (2003) *Modern Cytopathology Philadelphia: Churchill Livingstone*.
- [61] Johnston WW, Elson CE (2018) Respiratory tract. In: Bibbo M, Day L, eds *Comprehensive Cytopathology*. Philadelphia: WB Saunders, pp 325-402
- [62] Silverman JF, Geisinger KR (2019). *Fine needle aspiration cytology of the thorax and abdomen*. New York: Churchill Livingstone.
- [63] Pardo J, Martinez-Penuela AM, Sola JJ, et al (2017). Large cell carcinoma of the lung: an endangered species? *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 17:383-92.
- [64] Rekhtman N, Tafe LJ, Chaft JE, et al (2013). Distinct profile of driver mutations and clinical features in immunomarker-defined subsets of pulmonary large-cell carcinoma. *Mod Pathol*. 26:511-22.
- [65] Rossi G, Mengoli MC, Cavazza A, et al (2014). Large cell carcinoma of the lung: clinically oriented classification integrating immunohistochemistry and molecular biology. *Virchows Arch*, 464:61-8.
- [66] Barbareaschi M, Cantaloni C, Del Vescovo V, et al (2011). Heterogeneity of large cell carcinoma of the lung: an immunophenotypic and miRNA-based analysis. *Am J Clin Pathol* 136:773-82.
- [67] Monica V, Ceppi P, Righi L, et al (2019). Desmocollin-3; a new marker of squamous differentiation in undifferentiated large-cell carcinoma of the lung. *Mod Pathol*, 22:709-17.
- [68] Thunnissen E, Boers E, Heidemann DA et al (2012). Correlation of immunohistochemical staining p63 and TTF-1 with EGFR and K-ras mutational spectrum and diagnostic 30 reproducibility in non small cell lung carcinoma. *Virchows Arch*, 461:629-38.
- [69] Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME, et al (2012). Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of the lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. *Clin Cancer Res*. 18:1167-76.
- [70] Gawrychowski J, Brulinski K, Malinowski E, et al. (2015) Prognosis and survival after radical resection of primary adenosquamous lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 27:686-

92.

[71] Maeda H, Matsumura A, Kawabata T, et al. (2019) Adenosquamous carcinoma of the lung: surgical results as compared with squamous cell and adenocarcinoma cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 41:357-61. [72] Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, et al (1996). A clinicopathological study of resected cases of adenosquamous carcinoma of the lung. *Chest* 109:989-94.

[73] Takamori S, Noguchi M, Morinaga S, et al. (1991) Clinicopathologic characteristics of adenosquamous carcinoma of the lung. *Cancer.* 67:649-54.

[74] Watanabe Y, Tsuta K, Kusumoto M et al (2014). Clinicopathologic features and computed tomographic findings of 52 surgically resected adenosquamous carcinomas of the lung. *Ann Thorac Surg,* 97:245-51.

[75] Goya T, Asamura H, Yoshimura H, et al. (2015) Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: a Japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer.* 50:227-34.

[76] Leslie KO, Wick MR (2020) *Practical Pulmonary Pathology: A diagnostic approach.* Philadelphia: Churchill Livingstone.

[77] da Cunha Santos G, Lai SW, Saiegh MA, et al. (2019). Cyto-histologic agreement in pathologic subtyping of non small cell lung carcinoma: review of 602 fine needle aspirates with follow-up surgical specimens over a nine year period and analysis of factors underlying failure to subtype. *Lung Cancer.* 77:501-6.

[78] Yousem SA, Hochholzer L (1987). Mucoepidermoid tumors of the lung. *Cancer,* 60:1346-52.

[79] Shilo K, Foss RD, Frans TJ, et al (2005). Pulmonary mucoepidermoid carcinoma with prominent tumor-associated lymphoid proliferation. *Am J Surg Pathol,* 29:407-11.

[80] Alexander E. Kalyuzhny. *Immunohistochemistry- Essential Elements and Beyond,* Springer, Switzerland, 2016

[81] Muin SA Tuffaha, Han Guski, Glen Kristiansen. *Immunohistochemistry in Tumor Diagnostics,* Springer, Switzerland 2018

[82] Ordonez NG. Napsin A, expression in lung and kidney neoplasia: a review and update. *Adv Anat Pathol,* 2012; 19:66-73. 31

[83] Ordonez NG. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in tumor diagnosis: a review and update. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2012; 20:429-44.

[84] Guazzi S, Price M, De Felice M, Damante G, Mattei MG, Di Lauro R. Thyroid nuclear factor 1 (TTF-1) contains a home domain and displays a novel DNA binding specificity. *EMBO J:* 1990;9:3631-9.

[85] Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2022; 26:767-73.

[86] Boggram V. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1/NKx2.1/TITFI) gene regulation in the lung. *Clin Sci.* 2019, 116:27-35.

[87] Matoso A, Singh K, Jacob R, et al. Comparison of thyroid transcription factor-1 expression by 2 monoclonal antibodies in pulmonary and nonpulmonary primary tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2010; 18:142-9.

[88] Tsuta K, Tanabe Y, Yoshida A, et al. Utility of 10 immunohistochemical markers including novel markers (desmocollin-3, glypican 3, S100A2, S100A7, and Sox-2) for differential diagnosis of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol.* 2011; 6:1190-9.

[89] Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, et al (2019). Immunohistochemical algorithm for differentiation of the lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol,* 24:1348-59.

[90] Steger CM, Hager T, Ruttman E (2012). Primary cardiac tumours: a single-center 41- year experience. *ISRN Cardiol,* 2012:906109.

[91] Kadota K, Nitadori J, Sarkaria IS, et al. (2020) Thyroid transcription factor-1 expression is

an independent predictor of recurrence and correlates with the IASLC/ATS/ERS histologic classification in patients with stage I lung adenocarcinoma. *Cancer*. 119:931-8.

[92] Yatabe Y, Kosaka T, Takahashi T, et al. (2015) EGFR mutation in specific for terminal respiratory unit type adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 29:633-9.

[93] Brasch F, Ochs M, Kahne T, et al. Involvement of napsin A in the C- and N-terminal processing of surfactant protein B in type-II pneumocytes of the human lung. *J Biol Chem*. 2003; 278:49006-14.

[95] Mukhopadhyay , Katzenstein AL. Comparison of monoclonal napsin A, polyclonal napsin A, and TTF-1 for determining lung origin in metastatic adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2012; 138:703/11.

[96] . Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492

[97] 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 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(12):1675–1684. doi:10.1097/JTO.0000000000000678

[98] Sarah B, Lesley S, Anne A, Jean-Pierre P. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: an update of an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):925–926

[99] NSCLC Meta-analysis Collaborative Group Preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014;383:1561-71

[100] Bunn PA Jr, Schenk E, Pacheco J, Dimou A. New Developments in Neoadjuvant Therapy for Lung Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2019 Mar 13;33(3):101-6, 109. PMID: 30866032.

[101] Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Javier Sánchez J, Maestre J, Padilla J, Cantó A, Abad A, Roig J. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer*. 1999 Oct;26(1):7-14. doi: 10.1016/s0169-5002(99)00045-8. PMID: 10574676.

[102] Koshy M, Fedewa SA, Malik R, Ferguson MK, Vigneswaran WT, Feldman L, Howard A, Abdelhady K, Weichselbaum RR, Virgo KS. Improved survival associated with neoadjuvant chemoradiation in patients with clinical stage IIIA(N2) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013 Jul;8(7):915-22. doi: 10.1097/JTO.0b013e31828f68b4. PMID: 23608815.

[103] Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, Chen Y, Livingston RB, Feins RH, Gandara DR, Fry WA, Darling G, Johnson DH, Green MR, Miller RC, Ley J, Sause WT, Cox JD. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Aug 1;374(9687):379-86. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60737-6. Epub 2009 Jul 24. PMID: 19632716; PMCID: PMC4407808.

[104] Pisters KM, Vallières E, Crowley JJ, Franklin WA, Bunn PA Jr, Ginsberg RJ, Putnam JB Jr, Chansky K, Gandara D. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 10;28(11):1843-9. doi: 10.1200/JCO.2009.26.1685. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20231678; PMCID: PMC2860367.

[105] NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014 May 3;383(9928):1561-71. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5. Epub 2014 Feb 25. PMID: 24576776; PMCID: PMC4022989.

[106] Yang M, Nonaka D. A study of immunohistochemical differential expression in pulmonary and mammary carcinomas. *Mod Pathol*. 2018; 23:654-61. 32

[107] Warth A, Muley T, Herpel E, et al. Large-scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies. *Histopathology*. 2020; 61:1017-25.

[108] Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK 5/6. *Am J Surg Pathol*. 2018; 35:15-25.

[109] Candi E, Cipollone R, Rivetti D, Gonfloni S, Melino G, Knight R. P63 in epithelial development. *Cell Mol Life Sci*. 2008; 65:3126-33.

[110] Nonaka D. A study of DeltaNp63 expression in lung non-small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2018; 36:895-9.

[111] Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rekhtman N. P40 (DeltaNp63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2012; 25:405-15. [112] Ivan D, Hafeez DA, Prieto VG. Expression of p63 in primary cutaneous adnexal neoplasms and adenocarcinoma metastatic to the skin. *Mod Pathol*. 2005; 18:137-42.

Да ли су коришћена литература и референце релевантне у погледу обима, садржаја и савремености.

ДА

НЕ

### **5.5. Циљеви истраживања**

#### **1. ПРИМАРНИ ЦИЉ**

Главни циљ дисертације је да се установи оправданост и ефикасност примјене неoadjuvantне терапије мјерењем туморске регресије и арее резидуалног тумора, те спонтане туморске регресије код контролне групе, а након иницијалне процјене операбилности пацијената са патохистолошки верифицираним немикроцелуларним карциномом бронха стадија IIIА.

#### **2. СЕКУНДАРНИ ЦИЉЕВИ**

- Утврдити укупан број, старосну и сполну структуру пацијентата обољелих од карцинома бронха у заданом временском периоду.
- Утврдити учесталост појединих типова бронхалног карцинома у односу на спол.
- Анализирати Цтнм СТАДИЈ пацијената са немикроцелуларним карциномом плућа а на основу примарног ЦТ прегледа и бронхоскопског прегледа.
- Анализирати врсту неoadjuvantне терапије /хемотерапеутика/ за поједине врсте немикроцелуларног карцинома / ГЕМЗАР, ЦИСТПЛАТИН, КАРБОПЛАТИН/.
- Анализирати клинички одговор на неoadjuvantну терапију на основу класификације клиничког одговора,
- Приказати заступљеност појединих врста оперативних захвата урађених код пацијената обољелих од немикроцелуларног карцинома плућа, а након неoadjuvantне терапије,
- Анализирати дефинитивне патохистолошке налазе Утнм, а у односу на типове бронхалног карцинома,
- Установити однос између најчешћих урађених оперативних захвата и најзаступљенијих патохистолошких дијагноза,

- Анализирати степен туморске регресије у односу на цТНм стадиј болести по градусима /1-3./,
- Анализирати ареу резидуалног тумора /АРТ/, а након неoadјувантне терапије на коначном патохистолошком препарату.

Да ли су циљеви истраживања јасно дефинисани и усклађени са предметом истраживања?

ДА

НЕ

### 5.6. Хипотеза истраживања: главна и помоћне хипотезе

1. Неoadјувантна терапија немикроцелуларног карцинома плућа стадија IIIА доводи до туморске регресије и гранично операбилне туморе преводи у операбилне. Постоји сигнификантна разлика туморске регресије као резултат неoadјувантне терапије и спонтане туморске регресије код контролне групе / пацијенти IIIА стадију који су примарно процијењени као ресектабилни и код којих је проведено оперативно лијечење/.
2. Неoadјувантна терапија не доводи до туморске регресије. Не постоји сигнификантна разлика туморске регресије као резултат неoadјувантне терапије и спонтане туморске регресије код контролне групе / пацијенти у IIIА стадију који су примарно процијењени као ресектабилни и код којих је проведено оперативно лијечење/.

Да ли је хипотеза истраживања јасно дефинисана?

ДА

НЕ

### 5.7. Очекивани резултати

Добијени резултати ће бити од велике користи у изналагању критерија који ће помоћи да се начине протоколи лијечења код ове групе пацијената. Тачно ће се одредити који хемотерапеутик највише доприноси регресији тумора код поједине врсте немикроцелуларног карцинома плућа стадија. Сама појава неoadјувантне терапије повећава преживљавање пацијента, а на начин да се употребом неoadјувантне терапије повећао број оперисаних пацијената који су прије сматрани инооперабилнима и нису били кандидати за хируршко лијечење.

Да ли је образложен научни значај и/или потенцијална примјена очекиваних резултата?

ДА

НЕ

### 5.8. План рада и временска динамика

Истраживање и писање докторске дисертације биће спроведено у неколико фаза;

- Фаза 1. Планирање студије, прикупљање релевантне литературе, дефинисање типа студије и временског оквира њеног трајања. Прикупљање релевантне литературе вршит ће се прегледом актуелних радова из ове области у доступним медицинским базама података. Студија ће бити ретроспективно-проспективног карактера, паралелних кохорти / испитивана и контролна група/ временски оквир трајања планира се за цца 6-8 мјесеци.
- Фаза 2. Формирање протокола истраживања и креирање електронске базе у коју ће бити смјештени сви релевантни подаци. Протокол ће имати посебан карактер гдје ће се у кооперацији са патолозима на ПХД препаратима мјерити ареа резидуалног тумора и степен туморске регресије. Са колегама онколозима ће се направити база подата о врсти хемотерапеутика у неoadјувантној терапији за поједине врсте немикроцелуларног карцинома плућа.
- Фаза 3. Имплементација студије-спровођење истраживања и прикупљање података.Истраживање ће се провести на Клиници за торакалну хирургију КЦУ Сарајево, Клиници за онкологију, Клиници за плућне болести Подхрастови те одјељењу клиничке патологије КЦУ Сарајево.
- Фаза 4. Обрада података и писање тезе. Сви подаци ће бити претстављени табеларно у Мицрософт Оффице- Ексел програму. Статистичка анализа биће учињена помоћу лиценцираног СПСС програма верзије 20.
- Докторска дисертација ће се састојати од сљедећих поглавља;
  - Увод / гдје ће се дати основни упдате подаци о карциному плућа, њиховој подјели, ТНМ класификацији, неoadјувантној терапији те оперативним захватима које су примијењивани код пацијената.
  - Материјал и методе-детаљан опис концепта студије, обима истраживања, навођење критеријума за укључивање пацијената у студију,опис методологије рада, приказ начина анализе прикупљених података и статистичких методакоји ће се примјењивати,
  - Хипотезе- које ће заснивати сам костур дисертације и оно што се жели доказати.
  - Резултати-детаљан приказ резултата истраживања,
  - Дискусија- тумачење добијених резултата и њихова анализа у односу на друге студије са сличним или различити резултатима.
  - Закључци- навођење основних закључака који ће произилазити из добијених резултата.

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

## 5.9. Материјал и методологија рада

Истраживање је проведено на Клиничком центру Универзитета у Сарајеву, одјелу Клиничке патологије, Клиници за радиологију КЦУ Сарајево те Клиници за торакалну хирургију КЦУС-а.

Студија ће имати ретроспективно - проспективни карактер и обухватит ће анализу података 80 оперисаних болесника у заданом периоду подијељени у двије групе; испитивана и контролна група.

Након дијагностицирања туморског процеса на плућима /НСЦЛЦ/ бронхопулмолошком обрадом /бронхоскопија/ или на основу пункције промјене под контролом ЦТ-а од стране интервентног радиолога те добијања ПХД налаза историја болести је приказана на мултидисциплинарном конзилију за бронхогени карцином на Клиници за плућне болести Подхрастови КЦУС-у. Мултидисциплинарним приступом / торакални хирург, пулмолог, онколог, патолог и радиолог / доноси се коначан третман лијечења пацијената. Неки болесници су примарно били операбилни те упућивани на нашу Клинику, други су били иноперабилни те су се одмах укључивали у онколошки третман, док су пацијенти који су били гранично операбилни или иноперабилни укључивали у неoadјуватну терапију након које је слиједила реevalуација болести /контролни ЦТ торакса и ребронхоскопија/ те поновни приказ на конзилију. Немали број пацијената је имао добар „одговор“ на проведenu терапију те је процијењен као ресектабилан и упућиван на нашу Клинику. Управо су ови пацијенти предмет докторске дисертације која има за циљ постављење протокола за третирање оваквих пацијената.

У истраживање су укључене двије групе оперисаних болесника са доказаним НСЦЛЦ:

**Група 1.** болесници са преоперативном неoadјуватном терапијом-ИСПИТИВАНА ГРУПА

**Група 2.** болесници без преоперативне неoadјуватне терапије у III А стадију-КОНТРОЛНА ГРУПА

**ГРУПА 1.-**Испитивана група /40 пацијената који су на основу раније историје болести, комплетне бронхопулмолошке обраде која је укључивала радиографију плућа и одговарајући профилни снимак, ЦТ торакса, бронхоскопију, ЕХО абдомена проглашени као иноперабилни или гранично операбилни те код којих је примарно, а на мултидисциплинарном конзилију за бронхогени карцином плућа на Клиници за плућне болести Подхрастови у саставу / торакални хирург, пулмолог, онколог, радиолог и патолог/ индицирана НЕОАДЈУВАНТНА по новој номенклатури



### **индукциона терапија преоперативно.**

Неoadјуватна / индукциона/ терапија је предложена због:

1. Централно локализиране лезије /Т стадиј/- немогућности постизања клиничког /операбилног/ радикалитета.
2. N2 статуса- захваћености лимфних чворова медијасинално ипсилатерално те субкаринално, а на основу горе наведене преоперативне бронхопулмолошке обраде /првенствено читања налаза ЦТ томографије плућа-сигнификантни нодуси већи од 16мм /.

Први дио истраживања обухватит ће анализу података 40 болесника који су примили неoadјуватну терапију по стандардизованим онколошким протоколима у најчешће 4-6 циклуса: Гемзар, Цистплатин или Карбоплатин. Клинички ТНМ стадиј се одређивао на основу налаза и скенова ЦТ томографије плућа са контрастом односно верификацију N2 стадија на основу величине лимфних жлијезда. Патохистолошки ТНМ стадиј је у коначници сврставао пацијенте сходно ТНМ класификацији /анализирале макроскопске и патохистолошке промјене у оперативном супстрату, плућном ткиву и лимфним жлијездама/ код болесника након неoadјуватне терапије.

**ГРУПА 2.-**/контролна група/- 40 пацијената који су оперисани на нашој Клиници, а ради немикроцелуларног карцинома плућа у IIIA стадију по ТНМ класификацији, а код којих није проведена преоперативно неoadјуватна терапија. Анализирани су такођер патохистолошке промјене како у тумору тако и статусу лимфних жлијезда.

Критерији за укључивање ПАЦИЈЕНАТА У Групу 1 су били:

1. Пацијенти код којих је после реевалуације болести након неoadјуватне терапије добијен адекватан одговор у смислу преводјења у нижи „downstage“ стадиј болести.
2. Функционална дијагностика / налаз спирометрије/ која је омогућавала претпостављени обим ресекционог захвата.
3. ЕЦОГ 0-1
4. Интернистичка сагласност односно преглед којим се искључила интернистичка контраиндикација за планирани оперативни захват.
5. Сагласност пацијента који је био упознат са ризицима планираног оперативног лијечења.

Критерији за искључивање ПАЦИЈЕНАТА из ГРУПЕ 1:

1. Пацијенти код којих индукциона терапија није получила резултата или је примарни процес прогредирао.
2. Претходни оперативни захват на плућима.
3. Верификована метастатска болест након реевалуације / контролни ЦТ торакса, ребронхоскопија, ЕХО абдомена/.

Критерији за укључивање ПАЦИЈЕНАТА у ГРУПУ 2:

1. Пацијенти са верифицираним НСЦЦ у 3А стадију и који су примарно процијењени на мултидисциплинарном конзилију као операбилни.
2. Пацијенти који нису примали неоадјуватну терапију.

Критерији за искључивање ПАЦИЈЕНАТА из ГРУПЕ 2:

1. Пацијенти са верифицираним НСЦЦ који нису били кандидати за хируршко лијечење процијењено од стране мултидисциплинарног конзилија.
2. Пацијенти који функционално нису задовољили планирани обим ресекционог захвата којим би се постигао радикалитет
3. Друге придружене болести које су биле контраиндикација за хируршко лијечење.

Клинички одговор ће се мјерити на основу критерија Свјетске Здравствене Организације (WHO-World Health Organization) и то на основу смјерница:

1. Комплетан одговор-смањење или потпуни нестанак верификоване промјене те смањење лимфних жлијезда испод 10 мм.
2. Парцијални одговор -најмање 30% смањења у дијаметру верификоване промјене.
3. Стабилна болест-верификована лезија мирује у дијаметрима.
4. Прогресија болести-најмање 20% повећања или најмање увећање од 5 мм верификоване промјене уз прогресију хиларне и медијастиналне лимфаденопатије.

Да ли су предвиђени материјал и методологија рада одговарајући?	<u>ДА</u>	НЕ
<b>5.10. Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад</b>		
Мјерење арее резидуалног тумора и степен туморске регресије бити ће урађени на одјељењу клиничке патологије Клиничког центра Универзитета у Сарајеву		
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?

ДА

НЕ

Да ли је тема подобна?

ДА

НЕ

Да ли ментор испуњава прописане услове?

ДА

НЕ

Да ли коментор испуњава прописане услове?

ДА

НЕ

*Образложење (до 300 ријечи):* Комисија за оцјену подобности теме докторске дисертације и кандидата **др Сафета МУШАНОВИЋА**, а на основу Статута и Правилника о III циклусу студија Универзитета у Бања Луци, предлаже Научно-Наставном вијећу Медицинског факултета да прихвати овај извјештај и Сенату Универзитета у Бања Луци упути приједлог да се кандидату **др Сафету МУШАНОВИЋУ** одобри израда докторске дисертације под називом „Туморска регресија након неoadјуватне терапије у процјени операбилитета пацијената са немикроцелуларним карциномом плућа стадијума IIIA“.

Проф др Милан СИМАТОВИЋ ср.

Мјесто и датум: Сарајево, 07.2024

*Име и презиме, титула и звање*

Предсједник комисије

Проф др Адемир ХАДЖИСМАИЛОВИЋ ср.

*Име и презиме, титула и звање*

Члан

Проф др Тимур ЦЕРИЋ ср.

*Име и презиме, титула и звање*

Члан

Проф др Златан ЗВИЗДИЋ ср.

*Име и презиме, титула и звање*

Замјенски 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 именовању 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).