



ИЗВЈЕШТАЈ

за оцјену урађене докторске дисертације / докторског умјетничког рада¹

1. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ	
Орган који је именовео комисију: Научно – наставно вијеће Медицинског факултета	
Датум именовања комисије: 12.05.2026 године	
Број одлуке: 18/3.348/26	
Чланови комисије:	
1. <u>Др Зденка Гојковић</u> <small>Презиме и име</small>	<u>Редовни професор</u> <small>Звање</small>
<u>Онкологија и радиотерапија</u> <small>Научно поље и ужа научна/умјетничка област</small>	
<u>Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци; Клиника за онкологију, Универзитетски клинички центар Републике Српске</u> <small>Установа у којој је запослен/а</small>	<u>Предсједник</u> <small>Функција у комисији</small>
2. <u>Др Инга Маријановић</u> <small>Презиме и име</small>	<u>Ванредни професор</u> <small>Звање</small>
<u>Онкологија и радиотерапија</u> <small>Научно поље и ужа научна/умјетничка област</small>	
<u>Медицински факултет Свеучилишта у Мостару; Клиника за онкологију, Свеучилишна клиничка болница Мостар</u> <small>Установа у којој је запослен/а</small>	<u>члан</u> <small>Функција у комисији</small>
3. <u>Др Александар Гузијан</u> <small>Презиме и име</small>	<u>Доцент</u> <small>Звање</small>
<u>Хирургија</u> <small>Научно поље и ужа научна/умјетничка област</small>	
<u>Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци; Центар за дојку, Универзитетски клинички центар Републике Српске</u> <small>Установа у којој је запослен/а</small>	<u>члан</u> <small>Функција у комисији</small>
/	/

¹ У даљем тексту „дисертација / умјетнички рад”.

4.	Презиме и име	Звање
/	Научно поље и ужа научна/умјетничка област	
/	Установа у којој је запослен/а	Функција у комисији
5.	Презиме и име	Звање
/	Научно поље и ужа научна/умјетничка област	
/	Установа у којој је запослен/а	Функција у комисији

2. ПОДАЦИ О СТУДЕНТУ

Име, име једног родитеља, презиме: Данијела (Јозо) Трокић

Датум рођења: 03.04.1974. године

Мјесто и држава рођења: Добој, Босна и Херцеговина

2.1. Студије првог циклуса или основне студије или интегрисане студије

Година уписа:	1992	Година завршетка:	2000	Просјечна оцјена током студија:	3,58
---------------	------	-------------------	------	---------------------------------	------

Универзитет: Свеучилиште у Загребу

Факултет/Академија: Медицински факултет

Студијски програм: Медицина

Стечено звање: доктор медицине

2.2. Студије другог циклуса или мастер студије

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

Универзитет: /

Факултет/Академија: /

Студијски програм: /

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

/

Ужа научна/умјетничка област завршног рада другог циклуса или мастер тезе:

/

Стечено звање: /

2.3. Студије трећег циклуса					
Година уписа:	2017	Број ECTS бодова остварених до сада:	120	Просјечна оцена током студија:	9,45
Факултет/Академија: Медицински факултет					
Студијски програм: Биомедицинске науке					
2.4. Приказ научних и стручних односно умјетничких радова студента ²					
Навести појединачне радове, са навођењем DOI бројева, односно концерте / снимљена дјела. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци у 2.4.					
Р. б.	Основни подаци о научном раду			Цитатна база	
1.	Trokić D , Marosevic G, Simeunovic V, Lekic S, Babic B, Gojkovic Z. High Ki67 as negative predictor for response to concurrent radiotherapy plus Capecitabine in chemo-resistant advanced breast cancer. J BUON. 2021 Mar-Apr;26(2):466-474. PMID: 34076994.			Web of Science Core Collection	
Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације				<input checked="" type="checkbox"/> ДА	НЕ
2.	Savanović M, Štrbac B, Mihajlović B, Trokić D , Jaroš D, Kolarević G, Vičić M, Foulquier JN. Evaluation of thoracic surface motion during the free breathing and deep inspiration breath hold methods. Med Dosim. 2021 Autumn;46(3):274-278. doi: 10.1016/j.meddos.2021.02.006.			Web of Science Core Collection	
Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације				<input checked="" type="checkbox"/> ДА	НЕ
3.	Bešlija S, Gojković Z, Cerić T, Mekić Abazović A, Marijanović I, Vranić S, Mustedanagić-Mujanović J, Skenderi F, Rakita I, Guzijan A, Koprić D, Humačkić A, Trokić D , Alidžanović J, Efendić A, Šišić I, Drljević H, Bešlagić V, Babić B, Pašić A, Ramić A, Mikić D, Guzin Z, Karan D, Buhovac T, Miletić D, Šečić S, Dozić Šahmić A, Mujbegović L, Kubura A, Burina M, Lalović N, Dukić N, Vladičić Mašić J, Ćuk M, Stanušić R. 2020 consensus guideline for optimal approach to the diagnosis and treatment of HER2-positive breast cancer in Bosnia and Herzegovina. Bosn J Basic Med Sci. 2021 Apr 1;21(2):120-135. doi: 10.17305/bjbms.2020.4846.			Web of Science Core Collection	
Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације				<input checked="" type="checkbox"/> ДА	НЕ
4.	Marosevic G, Butler EB, Mileusnic D, Stricic D, Arsovski O, Vujosevic B, S Maric, D Trokić et al. Interobserver variations of clinical target volume delineation in external beam radiation therapy of pancreatic cancer: impact of multi-institutional delineation			Web of Science Core Collection	

² У складу са чланом 34 [Правила студирања на трећем циклусу студија, септембра 2022. године.](#)

	protocol. IJROBP 2015;93(3):E380-E381. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.1517.		
	Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације	ДА	<input checked="" type="checkbox"/> НЕ
5.	Trokić D , Kolarevic G, Marosevic G, Arsovski O, Maric S., Vujošević B, JAaos D, Banovic P, Kostovski A, Mileusnic D. Treatment of Brain Metastases with Stereotactic Radiotherapy with or without Whole Brain Radiation: Experience of IMC Center of Radiotherapy Banja Luka. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg 2015; 76 - A120	Web of Science Core Collection	
	Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације	<input type="checkbox"/> ДА	<input checked="" type="checkbox"/> НЕ
6.	Trokić D , Jaroš D, Marošević G, Arsovski O, Drljača D. Komparacija trodimenzionalne konformalne radioterapije (3DCRT) i volumetrijski-modulirane lučne terapije (VMAT-RA) u postoperativnom tretmanu glioblastoma. U: Lincender-Cvijetić L, urednica. Okrugli sto "Tumori centralnog nervnog sistema". Sarajevo, 17. novembra 2018. godine. Sarajevo: ANUBiH; 2021. p. 109-126.	CEEOL	
	Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације	<input type="checkbox"/> ДА	<input checked="" type="checkbox"/> НЕ
7.	Trokić D , Marošević G, Kreća B, Kostovski A, Marić S, Arsovski O, Banović P, Milaković M, Jaroš D, Ćazić D. Lokalna kontrola metastaza u plućima primjenom stereotaksijske radioterapije (SBRT): rani rezultati Centra za radioterapiju Banja Luka. Respiratio 2017; 7 (1-2): 114-121.		
	Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације	<input type="checkbox"/> ДА	<input checked="" type="checkbox"/> НЕ
8.	Trokić D , Marošević G, Jaroš D, Kostovski A, Ćazić D, Arsovski O, Vujošević B, Marić S, Banovic P, Kolarevic G, Milakovic M. Zaštita od zračenja pacijenata u toku radioterapijskog tretmana primjenom modernih tehnika zračenja. U: Lincender-Cvijetić L, urednica. Naučni simpozij "Zaštita od jonizirajućeg zračenja kod medicinske ekspozicije/ Scientific symposium Ionizing radiation protection during medical exposure ,, Sarajevo, 11. novembra 2016. godine. Sarajevo: ANUBiH; 2018. p. 39-62	CEEOL	
	Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације	<input type="checkbox"/> ДА	<input checked="" type="checkbox"/> НЕ
9.	Jaroš D, Kolarević G, Savanović M, Kuzmanović Z, Milaković M, Vujošević B, Trokić D . Dosimetric comparison of deep inspiration breath-hold and free breathing technique for left-breast cancer radiotherapy. 7 th Alpe Adria Medical Physics Meeting. Zagreb 19-21 May 2016. Zagreb, Croatia. Zagreb: 2016. p. 28-30		

Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације		<input checked="" type="checkbox"/> ДА	<input type="checkbox"/> НЕ
10.	Trokić D. Imaging in radiotherapy - CT, MRI and PET-CT in treatment preparation and treatment guidance. Medical Journal/Medicinski Žurnal. 2025 Jul 2;31.		
Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације		<input checked="" type="checkbox"/> ДА	<input type="checkbox"/> НЕ
11.	Stanković J, Mirkov Z, Dabic Stankovic K, Trokić D , Đukanović N. The health workers formal education in the field of biophysics and medical physics in the Republic of Serbia and the region. Education and Research in Health Sciences. 2024;3(1-2):11-4.		
Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације		<input type="checkbox"/> ДА	<input checked="" type="checkbox"/> НЕ
12.	Marić S, Banović P, Trokić D , Ševo M, Janjić P, Drljača D, Ignjić T, Novaković LL, Tadić LL. The importance of sophisticated techniques IMRT/VMAT: Impact on pulmonary toxicity reduction in radiotherapy of locally advanced lung cancer. Respiratio. 2025;15(1-2):116-26.		
Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације		<input type="checkbox"/> ДА	<input checked="" type="checkbox"/> НЕ
13.	Bašić-Čabaravdić H, Halilović- Atić S, Trokić D , Čardžić A, Šunjić S. Radioterapija karcinoma dojke da li je vrijeme da nestandardne metode uđu u kliničku praksu? U: Lincender-Cvijetić L, Bašić-Čabaravdić H, urednici. Scientific Meeting Contemporary Approach to the Treatment of Breast Cancer. Sarajevo, 23 novembar 2012. godine. Sarajevo: ANUBiH; 2012. p. 75-92		
Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације		<input checked="" type="checkbox"/> ДА	<input type="checkbox"/> НЕ
14.	Trokić D , Drljević, A, Beganović A; Skopljak-Beganović A, Gazdić-Šantić M. Trudnoća i zračenje. Medical Journal . jan-jun2007, Vol. 13 Issue 1/2, p24-29. 6p.		
Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације		<input type="checkbox"/> ДА	<input checked="" type="checkbox"/> НЕ

3. УВОДНИ ДИО ОЦЕНЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ / УМЈЕТНИЧКОГ РАДА

1. Наслов докторске дисертације:

„Биомаркери одговора на третман хемо-радиотерапијом уз капецитабин код хеморезистентног локорегионално узрапредовалог карцинома дојке“

2. Научно поље и ужа научна област:

Онкологија и радиотерапија

3. Датум прихватања теме дисертације:

Научно – наставно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, на сједници одржаној дана 12.04.2022. године, донијело је Одлуку о прихватању теме докторске дисертације, број 18/3.302/2022. Одлуком Сената Универзитета у Бањој Луци на сједници одржаној 28.04.2022. године, бој одлуке 02/04-3.851-39/22 дата је сагласност за именовање комисије за оцјену подобности теме, кандидата за израду докторске дисертације.

4. Датум прихватања извјештаја комисије за оцјену подобности студента, теме и ментора за израду дисертације:

Научно – наставном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, на сједници одржаној дана 22.06.2022. године, поднијет је Извјештај о прихватању теме докторске дисертације, број 18/3.513/2022. Одлуком Сената Универзитета у Бањој Луци на сједници одржаној 07.07.2022. године, бој одлуке 02/04-3.1395-65/22 дата је сагласност на Извјештај комисије за оцјену подобности теме, кандидата и испуњености услова за менторство за израду докторске дисертације.

5. Садржај докторске дисертације и основни подаци о дисертацији:

Докторска дисертација написана је латиничним писмом, фонтом *Times New Roman*, величина слова 12, са проредом 1,5, на укупно 172 стране. Првих 8 страна није нумерисано и садрже насловну страну на српском и на енглеском језику, затим резиме дисертације на српском и на енглеском језику и садржај. Сама дисертација написана је на 160 страна. Садржај дисертације подијељен је у 8 поглавља, и то:

- I. Увод написан на 48 страна
- II. Хипотезе истраживања написане на 1 страни
- III. Циљеви истраживања написани на 1 страни
- IV. Методологија написана на 10 страна
- V. Резултати су приказани на 68 страна
- VI. Дискусија написана на 18 страна
- VII. Закључци написани на 2 стране
- VIII. Референце наведне на 12 страна

Стране 161 – 164 садрже Биографију, те скениране потписане изјаве, и то: Изјава 1 – Изјава о ауторству, Изјава 2 – Изјава којом се овашћује Универзитет у Бањој Луци да докторску дисертацију учини јавно доступном, Изјава 3 – Изјава о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације.

Дисертација садржи 70 табела и 71 слику, а цитирано је 116 научних радова.

1. Наслов дисертације / умјетничког рада.
2. Научно поље и ужа научна/умјетничка област.
3. Датум прихватања теме дисертације / умјетничког рада и бројеви одлука одговарајућих органа чланица и Универзитета.
4. Датум прихватања извјештаја комисије за оцјену подобности студента, теме и ментора за израду дисертације / умјетничког рада и бројеви одлука одговарајућих органа чланица и Универзитета.
5. Садржај дисертације / умјетничког рада уз навођење броја страна.
6. Истаћи основне податке о дисертацији / умјетничком раду: обавезно укључујући обим, број и називе поглавља, број табела, слика, шема, графикана и број литературних навода.

4. УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

У поглављу **Увод** наведени су разлози за провођење истраживања:

Карцином дојке је најучесталији малигни тумор у женској популацији и водећи узрок смртности од малигнух болести међу женама на глобалном нивоу. Иако је захваљујући напретку у раној дијагностици и системском лијечењу прогноза значајно побољшана, карцином дојке остаје изразито хетерогена скупина болести — од индолентних, спорорастућих тумора, до изразито агресивних облика који брзо прогредирају и метастазирају. Унутар те хетерогене популације издваја се клинички посебно изазовна подгрупа пацијенткиња чији тумори показују резистенцију на стандардне протоколе системске терапије и сталну прогресију болести упркос проведеном лијечењу.

Управо за ту подгрупу, пацијенткиње са хеморезистентним, локорегионално узнапредовалим карциномом дојке (*locally advanced breast cancer, LABC*), важеће клиничке смјернице не дају јасну препоруку о наставку лијечења. Након лошег одговора на неoadјувантну хемотерапију (НАСТ), системске опције су исцрпљене или ограничене, а тумор је и даље присутан, нересектабилан или праћен великим резидуалним оптерећењем болести. Будући да је конкурентна хемо-радиотерапија добро установљен стандард лијечења локорегионално узнапредовалих малигнух болести многих других локализација (од тумора главе и врата, преко пробавног и респираторног система, до гинеколошких и уротракталних тумора), али код карцинома дојке тај приступ није етаблиран као стандард, наметнула се потреба да се систематски испита његова ефикасност и улога биомаркера у селекцији пацијенткиња.

Порблем истраживања произлази из изостанка доказа и препорука за лијечење хеморезистентног LABC: није познато која ће подгрупа пацијенткиња имати корист од комбинованог третмана, а која ће наставити да прогредира. И радиотерапија и капецитабин појединачно представљају установљене модалитете лијечења LABC, а позната је и корисност њихове комбинације, при чему капецитабин дјелује као радиосензибилизатор. Оно што остаје неразјашњено јесте могућност предвиђања одговора на основу биолошких карактеристика тумора.

Предмет овог истраживања је субпопулација пацијенткиња са хеморезистентним, локорегионално узрапредовалим, неметастатским карциномом дојке свих подтипова, те одређивање биомаркера одговора на конкурентни хемо-радиотерапијски третман уз капецитабин (*CAP+RT*). Ради се о ретроспективно-проспективном истраживању спроведеном у Центру за радиотерапију *International Medical Centers* Бања Лука (*Affidea Group*), у сарадњи са Клиником за онкологију и Центром за дојку Универзитетског клиничког центра Републике Српске, у периоду од 2016. до 2022. године. У истраживање је консекутивно укључено 30 пацијенткиња које су задовољиле строге критеријуме укључења. Будући да је наведени центар једина установа у којој се радиотерапија спроводи у Републици Српској, укључени узорак не представља случајни узорак опште популације оболјелих, већ практично цијелу регионалну популацију овог врло специфичног подтипа болести.

Хипотезе: Истраживање је постављено на двије радне хипотезе:

- **H1:** Постоји корелација између биолошких карактеристика тумора (хистолошког градуса, индекса пролиферације Ki67 и HER2 рецептора) и клиничког одговора на хемо-радиотерапију уз капецитабин код пацијенткиња са локално узрапредовалим хеморезистентним карциномом дојке.
- **H2:** Биолошки маркери тумора су предиктори одговора на конкурентни хемо-радиотерапијски третман уз капецитабин код пацијенткиња са локално узрапредовалим хеморезистентним карциномом дојке.

Циљ овог истраживања је да се анализира корелација биолошких карактеристика тумора *LABC* које се стандардно одређују, а то су хистолошки тип и подтип тумора, те стадиј болести према *TNM* класификацији, са терапијским одговором на примјену конкурентне хемо-радиотерапије уз капецитабин, код тумора резистентних на претходно спроведени третман.

Резултати овог истраживања смјештени су у контекст релевантне литературе кроз детаљну дискусију, у којој су упоређени са низом претходних студија сличног дизајна, предмета или терапијског приступа.

Студије конкурентне хемо-радиотерапије уз капецитабин код узрапредовалог карцинома: По дизајну најсличнија овом раду била је проспективна клиничка студија фазе II коју су у *MD Anderson Cancer Center* спровели *Woodward* и сарадници (2017) (1). Укључено је 32 пацијенткиње, од којих је 26 примило конкурентни *CAP+RT*, капецитабин је примјењиван у дози од 825 mg/m² два пута дневно, пет дана седмично, уз радиотерапију. Студија је показала да је конкурентна примјена *CAP+RT* сигурна и са охрабрујућим одговором за све подтипове, али је код *TNBC*, упркос постигнутом терапијском одговору, забиљежен лош исход у укупном преживљавању, због чега су аутори препоручили наставак

истраживања за *non-TNBC* подтип. Ретроспективно истраживање Liu и сарадника из *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (2) идентификовало је 317 пацијенткиња лијечених *NACT*, од којих је коначно анализирано 78, а 21 пацијенткиња са високоризичним, неметастатским резидуалним тумором примила је адјувантни конкурентни третман *CAP+RT*. Приближно једнак, мали број пацијенткиња регрутован током шестогодишњег периода потврђује да се ради о врло специфичној субпопулацији. Истраживана група имала је чешће лимфоваскуларну инвазију и већи примарни тумор (> 5 cm) и, у поређењу са контролним групама, лошији период без догађаја (EFS) и укупно преживљавање (OS), уз напомену аутора да је узорак мали и да резултате треба пажљиво тумачити

Секвенционирање терапије: конкурентни наспрам секвенцијалног приступа: Да распоред (секвенционирање) онколошких модалитета утиче на исход лијечења потврдили су *Haffty* и сарадници (3) у ретроспективној студији од 535 пацијенткиња са раним стадијем карцинома дојке. Уз медијану праћења од 8,8 година, локална контрола након 10 година била је значајно боља у конкурентној грани ($p < 0,001$), уз ниже релапсе и без озбиљног токсичитета — што је усмјерило даља истраживања ка конкурентном приступу код карцинома дојке. Најновије мултицентрично истраживање *Kim* и сарадника (4), које је обухватило чак 491 пацијенткињу са резидуалним *TNBC*, упоредило је конкурентни (*RT + CAP*) и секвенцијални (*RT → CAP*) режим. Конкурентна група имала је статистички значајно бољи *DFS* ($p = 0,045$) и *OS* ($p = 0,006$), при чему се посебно издвојила подгрупа са малим резидуалним оптерећењем и $Ki67 < 15\%$. То је прво истраживање са довољном статистичком снагом да докаже корист.

Адјувантни капецитабин и значај резидуалне болести: Регистрациона студија фазе III *CREATE-X* (*Masuda* и сарадници) (5) укључила је пацијенткиње са *HER2*-негативним карциномом и резидуалном болешћу након *NACT*, показавши да додаток капецитабина продужава *DFS*, а у *TNBC* подгрупи и *OS* ($p = 0,01$). Конфирмациона студија *GEICAM/CIBOMA* (6) међутим није потврдила корист адјувантног капецитабина за све *TNBC* пацијенткиње. Мултицентрична рандомизирана студија *FinXX* (*Joensuu* и сарадници) (7) показала је да додаток капецитабина стандардним протоколима побољшава преживљавање за све подтипове, а извјештај након 15 година праћења (8) потврдио је јасну корист у *OS* — што сугерише да рани извјештаји (попут раног извјештаја у овом подручју) могу подцијенити дугорочну корист која се испољава тек раздвајањем кривих преживљавања у каснијем праћењу.

Прогностички значај резидуалне болести добро је документован: мета-анализа *Huang* и сарадника (9) показала је да постизање патолошки комплетног одговора (*pCR*) на *NACT* код

TNBC смањује ризик од прогресије за 76% и ризик од смрти за 81%. Обрнуто, рефрактерна болест у сталној прогресији — управо популација овог истраживања — носи најлошију прогнозу, што додатно наглашава клинички значај проналажења ефикасног третмана за ову подгрупу.

***Ki67* као потенцијални предиктор одговора:** Више студија указује на *Ki67* као потенцијални биомаркер одговора. *Ohno* и сарадници (10) утврдили су тренд да пацијенткиње са *Ki67* у распону 30–60% боље одговарају на третман од оних са врло високим *Ki67* (60–90%), што је у складу са резултатом пилот-истраживања које је претходило овој тези (Трокић и сарадници) (11) у којем се изразито висок *Ki67* (> 60%) издвојио као негативни предиктор одговора на *CAP+RT*. Слично, *O'Shaughnessy* и сарадници (12) показали су да је *Ki67* значајан и независан предиктор раног повратка болести, при чему виши *Ki67* имплицира лошији *DFS* за *ER+/HER2-* подтип. Иако у самом овом истраживању разлика није достигла статистичку значајност, уочена је назнака да би *Ki67* нижи од 50% могао представљати биомаркер за селекцију пацијенткиња за овај третман.

Студије засноване на 5-флуороурацилу и капецитабину код *LABC*: Историјски, *Kosma* и сарадници (13) међу првима су анализирали ирадијацију уз болус *5-FU* код локорегионално узнапредовалог или метастатског карцинома резистентног на претходну терапију, извјештавајући о 29% клиничких комплетних одговора код тешко претретираних пацијенткиња. *Bollet* и сарадници (14) у студији фазе II преоперативне конкурентне хеморадиотерапије за *LABC* постигли су регресију и поштедну операцију код 69%, уз *pCR* код 27% пацијенткиња. Популацијски заснована студија *Gauí* и сарадника из Бразила (15) укључила је 28 пацијенткиња са иноперабилним *LABC* рефрактерним на антрациклине; уз исти режим капецитабина као у овом раду, конверзија у операбилни стадиј постигнута је код 82%. *Shaughnessy* и сарадници (16) забиљежили су код локално рекурентног или иноперабилног *LABC* одговор код свих укључених пацијенткиња (*cCR* 65%, *cPR* 35%), уз дуготрајну локалну контролу и прихватљив токсичитет.

Изводљивост, сигурност и новији докази: *Brackstone* и сарадници (17) у проспективној студији фазе II конкурентне неoadјувантне хеморадиотерапије за *LABC* постигли су значајно виши *pCR* ($p = 0,019$). *Sherry* и сарадници (18), те *Shafae* и сарадници (19) потврдили су изводљивост и прихватљив токсични профил конкурентне *CAP-RT* код хеморезистентних тумора. Систематски преглед *Piroth* и сарадника (20) закључио је да конкурентни третман треба посебно размотрити код високоризичних пацијенткиња, уз опрез због акутног кожног токсичитета и могућу предност хипофракционисане радиотерапије —

што су потврдиле и студије *Alhanafy* и сарадника (21) и *SECRAB* (*Fernando* и сарадници) (22). Новији радови *Trifanescu* и сарадника (23), те *Balbach* и сарадника (24) потврђују да је адјувантна конкурентна *CAP-RT* изводљива, сигурна и ефикасна, нарочито у локалној контроли код TNBC са резидуалном болешћу, иако ограничења малих узорака онемогућавају доказивање користи у преживљавању без већих рандомизираних истраживања.

Допринос тезе у рјешавању изучаваног проблема: Допринос ове дисертације огледа се прије свега у систематском и документованом приступу до сада слабо истраженом клиничком проблему — лијечењу хеморезистентног локорегионално узнапредовалог карцинома дојке, за који важеће смјернице не нуде јасно дефинисан терапијски пут. Кроз анализу консекутивне регионалне кохорте, теза доноси неколико конкретних доприноса.

- Доказ ефикасности код свих подтипова. Конкурентни третман *CAP+RT* довео је до клинички комплетног или парцијалног одговора код 93,3% пацијенткиња, и то без обзира на подтип тумора. Будући да су све укључене пацијенткиње до почетка третмана биле у сталној прогресији и резистентне на стандардне режиме, регресија претходно резистентних тумора свих подтипова представља клинички значајан резултат који потврђује вриједност овог приступа.
- Процјена преживљавања код најнеповољније прогностичке групе. Медијана преживљавања без знакова прогресије болести износила је 16 мјесеци, а аритметичка средина 27,5 мјесеци, за популацију која је претходно била у сталној прогресији — што пружа референтне вриједности за будућа истраживања и клиничко одлучивање.
- Идентификација клинички релевантних трендова. Иако због одговора код готово свих пацијенткиња статистички значајна разлика међу групама није доказана, теза је издвојила нодални статус (N^+ болест, посебно ≥ 4 захваћена лимфна чвора; $p = 0,115$, тренд $p = 0,088$), клинички стадиј ($p = 0,060$), мултифокалност тумора ($p = 0,060$) и присуство резидуалне болести ($p = 0,058$) као параметре повезане са повишеним ризиком од прогресије. Близина прага значајности указује да би већи узорак вјероватно потврдио ове разлике.
- Контекстуализација *Ki67*. Теза је потврдила да биолошки подтип сам по себи није предиктор одговора, али је, у складу са претходним пилот-истраживањем и литературом, указала на *Ki67* као најинформативнији кандидат за биомаркер селекције, чиме је усмјерила правац будућих, циљаних истраживања.
- Репрезентативност узорка. Будући да је укључена практично цијела регионална популација овог специфичног подтипа болести током шестогодишњег периода, налази

имају вриједност података из стварне клиничке праксе (*real-world data*), посебно вриједних у популацији коју је готово немогуће истражити у класичним рандомизираним студијама.

На тај начин теза попуњава конкретну празнину у доказима и нуди терапијски оквир за подгрупу пацијенткиња која је до сада остајала без јасне препоруке, истовремено дефинишући хипотезе и методолошке оквире за наредна, већа истраживања.

Научни допринос истраживања огледа се у систематизацији сазнања о улози конкурентне хемо-радиотерапије уз капецитабин код хеморезистентног *LABC* и у постављању методолошког и хипотетичког оквира за даља испитивања. Истраживање пружа квантитативне процјене стопе одговора и преживљавања без прогресије у популацији за коју у литератури постоји мало података, и тиме доприноси бази доказа из стварне клиничке праксе. Анализа корелација између биолошких карактеристика тумора и исхода лијечења усмјерава будуће напоре ка профилисању пацијенткиња према типу тумора и стадију болести, а посебно ка валидацији индекса *Ki67* као предиктивног биомаркера. Резултати недвосмислено упућују на потребу за проспективним, рандомизираним, мултицентричним истраживањима, која би у разумном временском интервалу могла регрутовати већи број пацијенткиња и са довољном статистичком снагом испитати ефекат комбиновања радиотерапије и капецитабина — не само код резистентних, већ и код других високоризичних карцинома дојке, у узнапредовалом и у раном стадију болести.

Шире посматрано, теза доприноси промјени парадигме: показује да једнообразан приступ лијечењу („*one size fits all*”) више није у складу са савременим сазнањима о генским мутацијама, биолошким профилима, предикцији одговора и прогнози различитих подтипова карцинома дојке, те да је и радиотерапији, као и системској терапији, неопходан развој предиктивних биомаркера.

Практични допринос истраживања је непосредан и клинички применљив. Демонстрирана висока стопа одговора код пацијенткиња које су претходно исцрпили стандардне терапијске опције пружа клиничарима утемељену основу да конкурентни *CAP+RT* размотре као рационалну опцију за хеморезистентни *LABC*, у оквиру одлуке мултидисциплинарног онколошког конзилијума. Посебно је значајна забиљежена конверзија из инооперабилног у операбилни стадиј код дијела пацијенткиња, чиме се отварају могућности за хируршку и локалну контролу болести која је претходно сматрана нерјешивом.

Идентификација параметара повезаних са лошијом прогнозом (нодални статус, клинички стадиј, мултифокалност, велики резидуални тумор, висок *Ki67*) омогућава прецизнију селекцију пацијенткиња: оних које ће од третмана највише имати корист, уз поштеду од непотребног токсичитета пацијенткиња код којих се одговор не очекује. Тиме истраживање

има, осим медицинског, и значајан фармакоекономски потенцијал — рационализацијом примјене ресурса и избјегавањем нежељене токсичности. Коначно, налаз да је третман ефикасан код свих подтипова отвара перспективу за разматрање конкурентног режима уз капецитабин у неoadјувантном лијечењу и мање узнапредовалих карцинома, што би, уз потврду у будућим истраживањима, могло представљати промјену досадашње клиничке праксе (*practice-changing* приступ).

Литература:

1. Woodward WA, Fang P, Arriaga L, Gao H, Cohen EN, Reuben JM, et al. A phase 2 study of capecitabine and concomitant radiation in women with advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(4):777–783.
2. Liu YL, Chin C, Catanese B, Lee SM, Zhan S, Kalinsky K, et al. Concurrent use of capecitabine with radiation therapy and survival in breast cancer (BC) after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2021.
3. Haffty BG, Kim JH, Yang Q, Higgins SA. Concurrent chemo-radiation in the conservative management of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(5):1306–1312.
4. Kim N, Kim SS, Cho WK, Park W, Chang JH, Kim YB, et al. Concurrent versus sequential adjuvant capecitabine-based chemoradiation in residual triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. (мултицентрична компаративна анализа, 491 пацијенткиња).
5. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy (CREATE-X). *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147–2159.
6. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, Ruiz-Borrego M, Bines J, Segalla J, et al; GEICAM/CIBOMA. Phase III trial of adjuvant capecitabine after standard neo-/adjuvant chemotherapy in patients with early triple-negative breast cancer.
7. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola-Vuorinen A, Tanner M, Kokko R, et al. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel, epirubicin, and cyclophosphamide for early breast cancer (FinXX).
8. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola A, Tanner M, Ahlgren J, et al. Adjuvant capecitabine for early breast cancer: 15-year overall survival results from a randomized trial. *J Clin Oncol*.
9. Huang M, O’Shaughnessy J, Zhao J, Haiderali A, Cortés J, Ramsey SD, et al. Association of pathologic complete response with long-term survival outcomes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis.

10. Ohno S, Chow LW, Sato N, Masuda N, Sasano H, Takahashi F, et al. Randomized trial of preoperative docetaxel with or without capecitabine after 4 cycles of 5-fluorouracil–epirubicin–cyclophosphamide (FEC) in early-stage breast cancer.
11. Trokić D, Jaroš D, Крећа В. Радиотерапија тумора дојке. У: Милеуснић Д, Марошевић Г, Дурбаба М, уредници. Радијациона онкологија. Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци; 2020.
12. O’Shaughnessy J, Koeppe H, Xiao Y, Lackner MR, Paul D, Stokoe C, et al. Patients with slowly proliferative early breast cancer have low five-year recurrence rates in a phase III adjuvant trial of capecitabine.
13. Kosma L, Koukourakis M, Skarlatos J, Zambatis C, Ardavanis A, Beroukas K, et al. Hypofractionated radiotherapy with 5-fluorouracil radiosensitization for locally far advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol*.
14. Bollet MA, Sigal-Zafrani B, Gambotti L, Extra JM, Meunier M, Nos C, et al; Institut Curie Breast Cancer Study Group. Pathological response to preoperative concurrent chemo-radiotherapy for breast cancer.
15. Gauj MF, Amorim G, Arcuri RA, Pereira G, Moreira D, Djahjah C, et al. A phase II study of second-line neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and radiation therapy for anthracycline-resistant locally advanced breast cancer.
16. Shaughnessy JN, Meena RA, Dunlap NE, Jain D, Riley EC, Quillo AR, et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy for patients with locally recurrent or advanced inoperable breast cancer. *Clin Breast Cancer*.
17. Brackstone M, Palma D, Tuck AB, Scott L, Potvin K, Vandenberg T, et al. Concurrent neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017.
18. Sherry AD, Mayer IA, Ayala-Peacock DN, Abramson VG, Rexer BN, Chakravarthy AB. Combining adjuvant radiotherapy with capecitabine in chemotherapy-resistant breast cancer: feasibility, safety, and toxicity.
19. Shafae MN, Makawita S, Lim B, Ellis MJ, Ludwig MS. Concurrent chemo-radiation as a means of achieving pathologic complete response in triple negative breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(4):e533–e541.
20. Piroth MD, Krug D, Sedlmayer F, Duma MN, Baumann R, Budach W, et al; DEGRO Breast Cancer Expert Panel. Post-neoadjuvant treatment with capecitabine and trastuzumab emtansine in breast cancer patients.

21. Alhanafy AMHT, El-Fetouh MA, El-Ghany AEA, Shaltout EA. Safety and feasibility of concurrent capecitabine and hypofractionated postmastectomy radiotherapy. *Menoufia Med J.* 2015;28:325–332.
22. Fernando IN, Bowden SJ, Herring K, Brookes CL, Ahmed I, Marshall A, et al; SECRAB Investigators. Synchronous versus sequential chemo-radiotherapy in patients with early stage breast cancer (SECRAB).
23. Trifanescu OG, Gales LM, Ciornei A, Serbanescu L, Zamfir D, Anghel RM. Efficacy and safety of concurrent capecitabine and radiotherapy as adjuvant treatment in triple negative breast cancer.
24. Balbach ML, Sherry AD, Rexer BN, Abramson VG, Niermann KJ, Johnson CR, et al. Feasibility and tolerability of adjuvant capecitabine-based chemoradiation in patients with breast cancer and residual disease.

1. Укратко описати разлоге због којих су истраживања предузета и представити проблем, предмет, циљеве и хипотезе³.
2. На основу прегледа литературе, сажето приказати резултате претходних истраживања у вези проблема који је истраживан (водити рачуна о томе да обухвата најновија и најзначајнија сазнања из те области код нас и у свијету).
3. Навести допринос тезе у рјешавању изучаваног предмета истраживања.
4. Навести очекивани научни и практични односно умјетнички допринос дисертације.

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА РАДА

Истраживање је ретроспективно-проспективна клиничка студија, проведена у периоду 2016–2022. године, консекутивно су укључене све пацијенткиња које су задовољиле критеријуме, чиме се умањује пристрасност при селекцији узорка. У коначну анализу укључено је 30 пацијенткиња. Критеријуми укључења, неукључења и искључења били су прецизно дефинисани. Терапијски протокол био је уједначен: капецитабин 825 mg/m² два пута дневно, пет дана седмично у дане зрачења, конкурентно са конформалном радиотерапијом (3D-CRT) до укупне дозе 45Gu у 25 фракција, са *boost* дозом по индикацији. Делинеација волумена рађена је према *ESTRO-ACROP* смјерницама, а прескрипција дозе према *NCCN* смјерницама. Стадирање је спроведено према *TNM* класификацији (*AJCC*, 8. издање), хистолошки тип и подтип према класификацији *WHO* (5. издање), а одговор на третман оцјењиван клиничким прегледом и ултразвуком према *RECIST 1.1* критеријумима, уз редовно праћење сваких 2–3 мјесеца.

Примијењене методе су адекватне, прецизне и у потпуности усклађене са актуелним достигнућима у области онкологије и радиотерапије на свјетском нивоу. Дијагностички и

³ Хипотезе приказати само за научни докторат.

патохистолошки поступци (*IHC* за *ER/PR/Ki67*, *IHC/FISH* за *HER2*) представљају важећи међународни стандард за одређивање биолошког профила карцинома дојке. Стадирање по *AJCC* 8 и хистолошка класификација по *WHO* 5 најновије су важеће верзије, што потврђује савременост методолошког оквира. Радиотерапијски дио заснован је на референтним међународним смјерницама (*ESTRO-ACROP* за делинеацију, *NCCN* за дозу), а доза и режим капецитабина (825 mg/m^2 , у дане зрачења, са паузом викендом) у складу су са дозама које препоручује и новија литература ради смањења акутног токсичитета у конкурентном режиму. Употреба *RECIST 1.1* критеријума за процјену одговора омогућава објективну, репродуцибилну и међународно упоредиву евалуацију. Метод је тиме директно упоредив са кључним студијама из ове области (*Woodward*, *Liu*, *CREATE-X*, *FinXX*, *Kim* и сар.), што методологију чини научно валидном и савременом.

Обим истраживања (30 пацијенткиња) довољан је за извођење поузданих дескриптивних закључака о стопи одговора и преживљавању без прогресије, у овој врло специфичној популацији, али је ограничавајући за доказивање статистички значајних корелација у подгрупама. Треба, међутим, имати у виду да је ријеч о изразито ријеткој субпопулацији хеморезистентног *LABC*, те да укључени узорак практично представља цијелу регионалну популацију оболјелих од овог подтипа болести током шестогодишњег периода, будући да је установа једини центар за радиотерапију у Републици Српској. У том контексту, налази имају вриједност података из стварне клиничке праксе (*real-world data*).

Спора регрутација због строгих критеријума укључења објективно је ограничила величину узорка, што је карактеристика и упоредивих међународних студија сличног дизајна (нпр. *Woodward* 26, *Liu* 21 пацијенткиња). Стога је, ради потврде уочених трендова оправдано и неопходно проширити постојеће истраживање кроз проспективна, рандомизирана, мултицентрична испитивања са већим бројем пацијенткиња и дужим праћењем, те увести додатне методе — стратификацију биомаркера (предтретмански и посттретмански *Ki67*), молекуларно профилисање и анализу укупног преживљавања (*OS*).

Статистичка обрада података је адекватна, методолошки исправна и примјерена природи и обиму прикупљених података. Коришћене су стандардне дескриптивне методе (апсолутни и релативни бројеви, мјере централне тенденције — аритметичка средина и медијана, те мјере дисперзије — стандардна девијација и интервал варијације), које на јасан начин приказују карактеристике узорка.

За анализу преживљавања коришћена је Каплан-Мајерова метода, са приказом резултата у виду дескриптивне статистике (аритметичка средина, медијана, стандардна грешка и 95% интервал повјерења), а за поређење група *Log-rank* тест, што представља стандардни и

адекватан статистички апарат за анализу времена до догађаја (преживљавање без прогресије). Тамо гдје је било оправдано, разлике међу категоријама (Т, N стадиј, Ki67) анализирани су и као тренд, чиме је исказана методолошка темељитост. Сви подаци обрађени су у провјереним софтверским пакетима (*IBM SPSS Statistics 29.0* и *R 3.4.2*), а резултати су приказани табеларно и графички. Изостанак статистичке значајности у већини поређења коректно је интерпретиран у свјетлу мале и, у смислу одговора на третман, хомогене популације у којој је готово код свих пацијенткиња постигнут одговор на третман, што је методолошки оправдано и не умањује вриједност налаза.

1. Описати и дати основне карактеристике материјала који је обрађиван, критеријуме који су узети у обзир за избор материјала.
2. Дати кратак увид у примијењени метод истраживања, при чему је важно оцијенити сљедеће:
 - 2.1. Да ли су примијењене методе истраживања адекватне, довољно тачне и савремене, имајући у виду достигнућа на том пољу у свјетском оквиру;
 - 2.2. Образложити евентуалне измјене првобитног плана истраживања;
 - 2.3. Да ли је обим истраживања довољан за доношење поузданих закључака или је потребно проширити постојеће или увести нове методе;
 - 2.4. Да ли је статистичка обрада података адекватна, ако је коришћена при обради резултата.

6. РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ/УМЈЕТНИЧКИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

У истраживање је укључено 30 пацијенткиња са хеморезистентним, локорегионално узнапредовалим карциномом дојке, просјечне животне доби 58,4 године (медијана 60,5). Популацију су чинили биолошки агресивни тумори: троструко-негативни карцином (TNBC) био је најзаступљенији подтип (63,3%), висок индекс пролиферације Ki67 (> 20%) забиљежен је код 93,3% пацијенткиња (медијана 50), а клинички стадиј III код 90% (T4 60%, N3 40%). Кључни резултати истраживања су:

- Одговор на третман: чак 93,3% пацијенткиња (28 од 30) имало је комплетан или парцијалан одговор на конкурентни ССАР+РТ, и то без обзира на подтип тумора.
- Преживљавање без прогресије (PFS): медијана 16 мјесеци (95% CI 5,9–26,1), аритметичка средина 27,5 мјесеци (95% CI 18,0–36,9), уз медијану праћења од 22 мјесеца (распон 4–65).
- Прогресија болести: код 63,3% пацијенткиња (19/30), претежно у виду удаљених метастаза (46,7%), а локорегионални релапс код 16,6%; код дијела пацијенткиња постигнута је конверзија из иноперабилног у операбилни стадиј.

- Биомаркер одговора: није потврђена статистички значајна корелација између карактеристика тумора или пацијенткиње и одговора на третман / PFS, али су се као параметри повишеног ризика издвојили нодални статус ($N+$; $p = 0,115$, тренд $0,088$), клинички стадиј ($p = 0,060$), мултифокалност ($p = 0,060$), резидуална болест ($p = 0,058$) и висок $Ki67$.

Резултати су приказани прегледно, систематично и методолошки исправно — комбинацијом дескриптивне статистике, табела и графичких приказа (укључујући Каплан-Мајерове криве преживљавања и *swimmer plot* појединачних пацијенткиња), што читаоцу омогућава јасно праћење и провјеру изведених закључака. Тумачење резултата је логично, досљедно и научно утемељено: сваки анализирани параметар (доб, хистолошки тип и градус, рецепторски статус, $Ki67$, лимфоваскуларна и перинеурална инвазија, T и N стадиј, мултифокалност, оперативни статус и резидуална болест) доведен је у везу са одговором на третман и преживљавањем, уз коректно навођење вриједности статистичке значајности.

Кандидаткиња је показала висок степен критичности и зрелости у тумачењу властитих налаза. Резултати су исцрпно упоређени са релевантном свјетском литературом. Кандидаткиња при томе није некритички преузимала туђе закључке, већ је прецизно издвајала сличности и разлике у дизајну, популацији, дозама и секвенцирању, и на тој основи изводила уравнотежене закључке.

Посебно треба истаћи да је кандидаткиња отворено и аргументовано навела ограничења истраживања: мали узорак и спору регрутацију усљед строгих критеријума, једноцентрични дизајн без рандомизације, те високу стопу одговора која сужава могућност разликовања група. Изостанак статистичке значајности у већини поређења исправно је протумачен — не као одсуство ефекта, већ као посљедица мале и, према праћеном ефекту терапије, хомогене популације у којој су готово све пацијенткиње одговориле на третман. Једнако критички, кандидаткиња је резултате упоредила и са властитим пилот-истраживањем, разлучивши која се запажања подударaju (улога $Ki67$), а која не (величина тумора), што додатно потврђује објективност приступа.

Истраживање је донијело неколико нових и оригиналних сазнања. Најважније је да се конкурентни третман $CAP+RT$ показао ефикасним код свих подтипова претходно резистентних тумора, доводећи до регресије болести која је до почетка третмана била у сталној прогресији. Тиме је по први пут у оваквом, регионално репрезентативном узорку документовано да терапијски одговор није подтип-специфичан. Истраживање је такође дало референтне вриједности преживљавања без прогресије за ову изразито неповољну прогностичку групу, за коју у литератури постоји врло мало података, и идентификовало кандидате за предиктивне биомаркере (нодални статус, величину резидуалног тумора, мултифокалност и $Ki67$)

Теоријски допринос огледа се у потврди да једнообразан приступ лијечењу („*one size fits all*”) више није у складу са савременим сазнањима о биолошким профилима и предикцији одговора, те у аргументу да је и радиотерапији, једнако као и системској терапији, неопходан развој предиктивних биомаркера. Практични допринос је непосредан: рад пружа утемељену основу да се конкурентни *CAP+RT*, у оквиру одлуке мултидисциплинарног конзилијума, размотри као рационална терапијска опција за хеморезистентни *LABC*; демонстрирана конверзија у операбилни стадиј отвара пут хируршкој и локалној контроли претходно нерјешиве болести, а идентификација прогностичких параметара омогућава прецизнију селекцију пацијенткиња и поштеду од непотребног токсичитета, са израженим фармакоекономским потенцијалом.

Резултати јасно указују и на нове правце истраживања. Будући да је третман био ефикасан код свих подтипова, оправдано је размотрити конкурентни режим уз капецитабин у неoadјувантном лијечењу и мање узнапредовалих карцинома, што би представљало промјену клиничке праксе (*practice-changing* приступ). Уочени трендови (нодални статус, стадиј, мултифокалност, резидуална болест) и улога *Ki67* захтијевају валидацију кроз проспективна, рандомизирана, мултицентрична истраживања са већим бројем пацијенткиња, дужим праћењем и анализом укупног преживљавања (*OS*), уз увођење додатних метода попут предтретманске и посттретманске стратификације *Ki67* и молекуларног профилисања тумора. На тај начин дисертација не само да попуњава постојећу празнину у доказима, већ и поставља јасан истраживачки оквир за будући рад у овој области.

1. Укратко навести резултате до којих је студент дошао.
2. Оцијенити да ли су добијени резултати јасно приказани, правилно, логично и јасно тумачени, упоређујући их са резултатима других аутора и да ли је студент при томе испољавао довољно критичности.
3. Посебно је важно истаћи до којих нових сазнања се дошло у истраживању, који је њихов теоријски и практични допринос, те да ли указују на нове правце истраживања.

7. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

Докторска дисертација Данијеле Трокић, др мед., под називом „Биомаркери одговора на третман хемо-радиотерапијом уз капецитабин код хеморезистентног локорегионално узнапредовалог карцинома дојке“ је написана према одобреној пријави, према принципима израде научно – истраживачког рада, те представља оригинално и самостално дјело кандидата. Описане методе које су примјењене у овој студији су одговарајуће, те је помоћу њих могуће добити поуздане резултате.

Докторска дисертација, на основу описаних и добијених резултата, као и донесених закључака, представља оригинални научни допринос у области онкологије.

Чланови комисије, на основу укупне оцјене докторске дисертације, једногласно дају позитивну оцјену о завршеној докторској дисертацији под називом „Биомаркери одговора на третман хемо-радиотерапијом уз капецитабин код хеморезистентног локорегионално узнапредовалог карцинома дојке“, кандидаткиње Данијеле Трокић, др мед., и предлажу члановима Научно – наставног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци да прихвате овај извјештај и омогуће кандидаткињи јавну одбрану урађене докторске дисертације пред комисијом у истом саставу.

1. Навести најзначајније чињенице које указују на научни/уметнички допринос дисертације.
2. На основу укупне оцјене дисертације, комисија предлаже:
 - да се дисертација / умјетнички рад прихвати, а студенту одобри одбрана,
 - да се дисертација / умјетнички рад враћа студенту на дораду (да се допуни или измијени) или
 - да се дисертација / умјетнички рад одбија.

Мјесто и датум: Бања Лука, 25.05.2026. године

Др Зденка Гојковић, с.р. редовни професор,
ужа научна област Онкологија и
радиотерапија
Предсједник комисије

Др Инга Маријановић, с.р. ванредни
професор, ужа научна област Онкологија и
радиотерапија
Члан

Др Александар Гузијан, с.р. доцент, ужа
научна област Хирургија
Члан

7
Члан

7
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, то јест разлоге због којих не жели да потпише извјештај.

У прилогу извјештаја доставити:

1. Одлуку Умјетничко-научно-наставног / научно-наставног вијећа чланице Универзитета о именовану комисије за оцјену урађене докторске дисертације / докторског умјетничког рада и јавну одбрану;
2. Одлуку Умјетничко-научно-наставног / научно-наставног вијећа чланице Универзитета о прихватању извјештаја комисије за оцјену урађене докторске дисертације / докторског умјетничког рада и јавну одбрану;
3. Извјештај комисије за оцјену урађене докторске дисертације / докторског умјетничког рада и јавну одбрану – Образац 3;
4. Докторска дисертација у ПДФ формату;
5. Увјерење продекана за научноистраживачки рад и развој о провјери оригиналности докторске дисертације путем званичног софтвера за откривање плагијаризма;
6. Изјава о ауторству;
7. Изјава којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да докторску дисертацију / докторски умјетнички рад учини јавно доступним;
8. Изјава о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације / докторског умјетничког рада.