



ИЗВЈЕШТАЈ

за оцјену урађене докторске дисертације / докторског умјетничког рада¹

1. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовао комисију: Наставно-научно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци

Датум именовања комисије: 16.06.2026

Број одлуке: 18/3.448/26

Чланови комисије:

- | | | |
|----|--|---------------------|
| 1. | Симатовић Милан | Редовни професор |
| | Презиме и име | Звање |
| | Ужа научна област Хирургија | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | УКЦ Бања Лука | предсједник |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |
| 2. | Церић Тимур | Ванредни професор |
| | Презиме и име | Звање |
| | Ужа научна област Онкологија и радиотерапија | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | КЦУ Сарајево | члан |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |
| 3. | Звиздић Златан | Редовни професор |
| | Презиме и име | Звање |
| | Ужа научна област Хирургија | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | КЦУ Сарајево | члан |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |
| 4. | Каравдић Кенан | Ванредни професор |
| | Презиме и име | Звање |
| | Ужа научна област Хирургија | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | КЦУ Сарајево | члан |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |

¹ У даљем тексту „дисертација / умјетнички рад”.

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: Сафет / Есед/ Мушановић

Датум рођења: 25.09.1975

Мјесто и држава рођења: Бања Лука, БиХ

2.1. Студије првог циклуса или основне студије или интегрисане студије

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

Универзитет: Универзитет у Сарајеву

Факултет/Академија: Медицински факултет

Студијски програм: Медицина

Стечено звање: Доктор медицине

2.2. Студије другог циклуса или мастер студије

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

Универзитет: Универзитет у Сарајеву

Факултет/Академија: Медицински

Студијски програм: Клинички смјер

Назив завршног рада другог циклуса или мастер 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/умјетничка област завршног рада другог циклуса или мастер тезе:

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 бодова остварених до сада:	180	Просјечна оцјена током студија:	8,75
---------------	------	--------------------------------------	-----	---------------------------------	------

Факултет/Академија: Медицински факултет Бања Лука

Студијски програм: Биомедицинске науке		
2.4. Приказ научних и стручних односно умјетничких радова студента²		
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.	Musanovic S, Pilav I, Pilav A, Custovic O, Zvizdic Z. Tumor Regression Following Neoadjuvant Therapy as a Determinant of Surgical Resectability in Stage IIIA Non-small Cell Lung Cancer: A Comparative Clinical Study. Cureus . 2026 Apr 19;18(4):e107352. doi:10.7759/cureus.107352	Web of Science Core Collection
2.	Mušanović S, Pilav I, Ćustović O. 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)	CEEOL
3.	Pilav I, Alihodžić-Pašalić A, Mušanović S , Hadžismailović A, Pilav A, Kadić K, Ćustović O, Dapčević M. 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).	SCOPUS
4.	Mušanović S, Guska S, Hadžismailović A, Pilav I. 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	SCOPUS
5.	Mušanović S, Pilav I, Muhović S, Šabanović J, Rovčanin A, Karavdić K. Can the Risk of the N Diseases 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. <i>Open Journal of Surgery</i> . 2020;3(1):8- 10.22259/2639-3611.030100212.	CEEOL
Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације		☒ ДА ☐ НЕ

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

3. УВОДНИ ДИО ОЦЕНЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ / УМЈЕТНИЧКОГ РАДА

1. Наслов дисертације

Назив докторске дисертације кандидата Сафета Мушановића гласи:

„Туморска регресија након неoadјувантне терапије у процјени операбилности пацијената са немикроцелуларним карциномом плућа стадијума IIIA“.

Енглески назив дисертације гласи:

“Tumor Regression After Neoadjuvant Therapy as a Criterion for Assessing Surgical Operability in Patients with Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer.”

Наведени наслов јасно дефинише предмет истраживања, популацију болесника и основни научни проблем којим се дисертација бави. Тема је усмјерена на процјену значаја туморске регресије након примјене неoadјувантне терапије у процјени операбилности пацијената са стадијумом IIIA немикроцелуларног карцинома плућа, са посебним освртом на промјене у TNM статусу и могућност хируршког лијечења.

2. Научно поље и ужа научна област

Према подацима наведеним у докторској дисертацији, научна област је:

Хирургија / торакална хирургија.

Научно поље је:

Торакална хирургија.

Ужа област истраживања припада домену торакалне онколошке хирургије, са посебним фокусом на немикроцелуларни карцином плућа, неoadјувантну терапију, процјену туморске регресије, TNM стадирање и процјену операбилности пацијената са локално узнапредовалом болешћу. У дисертацији је као научна област експлицитно наведена „Хирургија/Торакална хирургија“, а као научно поље „Торакална хирургија“.

3. Датум прихватања теме дисертације и бројеви одлука одговарајућих органа

Тема докторске дисертације кандидата Сафета Мушановића прихваћена је од стране надлежних органа Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Универзитета у

4.Садржај дисертације

Докторска дисертација је структурисана у једанаест основних цјелина, које обухватају теоријски преглед проблема, дефинисање циљева и хипотеза, опис материјала и метода, приказ резултата, дискусију, закључке, прилог, референце, листу скраћеница и биографију кандидата. Садржај дисертације је организован на сљедећи начин:

I. УВОД

- 1.1. Кратак историјски осврт и епидемиологија
- 1.2. Етиологија
- 1.3. Лимфна дренажа плућа
 - 1.3.1. Плућни лимфни нодуси
 - 1.3.2. Медијастинални лимфни нодуси
 - 1.3.3. Лимфна дренажа плућа у медијастинум
- 1.4. Генетика карцинома плућа
 - 1.4.1. Генетске мутације и алтерације у раку плућа
 - 1.4.2. Врсте карцинома плућа и њихова генска основа
 - 1.4.3. Генетска предиспозиција и наслеђивање
 - 1.4.4. Подјела карцинома плућа
- 1.5. Симптоми
 - 1.5.1. Локално и интраторакално ширење
- 1.6. Дијагноза
 - 1.6.1. Одређивање стадија болести – TNM класификација
 - 1.6.2. Лијечење
 - 1.6.3. Неоадјувантна терапија
 - 1.6.4. Неоадјувантна терапија у стадију IIIA N0
 - 1.6.5. Неоадјувантна терапија у стадију IIIA N2
- 1.7. Степен туморске регресије – Tumor Regression Grade (TRG)
- 1.8. Ареа резидуалног тумора

II. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

- 2.1. Примарни циљ

- 2.2. Секундарни циљеви

III. ХИПОТЕЗЕ РАДА

- 3.1. Примарне хипотезе
- 3.2. Секундарне хипотезе

IV. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

V. РЕЗУЛТАТИ РАДА

VI. ДИСКУСИЈА

VII. ЗАКЉУЧЦИ

VIII. ПРИЛОГ

IX. РЕФЕРЕНЦЕ

X. ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА

XI. БИОГРАФИЈА

Дисертација је укупног обима од 134 странице, при чему су главни дијелови рада распоређени од увода до биографије кандидата.

5. Основни подаци о дисертацији

Докторска дисертација кандидата Сафета Мушановића представља научноистраживачки рад из области торакалне хирургије, усмјерен на проблем процјене операбилности пацијената са стадијумом IIIА немикроцелуларног карцинома плућа након примјене неoadјувантне терапије.

Дисертација је укупног обима од 134 странице. На основу структуре рада, дисертација садржи 11 основних поглавља, односно цјелина, и то: Увод, Циљеви истраживања, Хипотезе рада, Материјал и методе, Резултати рада, Дискусија, Закључци, Прилог, Референце, Листа скраћеница и Биографија.

У дисертацији је приказано 7 табела, које обухватају податке о клиничким, терапијским, патохистолошким и оперативним карактеристикама испитаника, као и анализе повезаности појединих варијабли. Табеле су нумерисане од Табеле 1 до Табеле 7.

У раду су приказане 22 слике, које обухватају шематске приказе, дијаграме и графичке приказе резултата истраживања. Слике су нумерисане од Слике 1 до Слике 22. Оне приказују, између осталог, лимфну дренажу плућа, дијагностички приступ, методологију истраживања, као и графичке приказе дистрибуције испитаника према демографским, патохистолошким, терапијским и TNM карактеристикама.

У оквиру наведених слика налази се и шематски приказ методологије рада докторске дисертације (Слика 4), док су остали графички прикази углавном представљени у облику дијаграма и графичких приказа резултата.

Посебна цјелина дисертације посвећена је резултатима истраживања, у којој су резултати статистичких анализа приказани табеларно и графички. За статистичку обраду кориштен је програм MedCalc for Windows, верзија 19.0.3, уз примјену одговарајућих статистичких метода у зависности од природе и дистрибуције података.

Литературни фонд дисертације садржи 187 библиографских јединица, нумерисаних од 1 до 187, које су кориштене за теоријско утемељење истраживања, интерпретацију резултата и поређење добијених налаза са резултатима других аутора.

Дисертација садржи и листу кориштених скраћеница, у којој су дефинисани кључни термини и скраћенице кориштене у раду, укључујући NSCLC, cTNM, uTNM, pTNM, ART, TRG, NAT, MPR и pCR.

У цјелини посматрано, дисертација је конципирана као систематичан научноистраживачки рад који повезује теоријски преглед савремених сазнања о немикроцелуларном карциному плућа са оригиналним клиничким истраживањем ефеката неoadјувантне терапије и њеног значаја за процјену операбилности пацијената са локално узнапредовалим обликом болести.

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, графика и број литературних навода.

4. УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

1. УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

Разлози за предузимање истраживања, проблем, предмет, циљеви и хипотезе

Докторска дисертација кандидата Сафета Мушановића бави се актуелним и клинички значајним проблемом у области торакалне хирургије и онкологије – процјеном операбилности пацијената са стадијумом IIIА немикроцелуларног карцинома плућа након примјене неoadјувантне терапије.

Немикроцелуларни карцином плућа представља један од најзначајнијих малигних тумора са становишта морбидитета и морталитета. Код пацијената са локално унапредовалом болешћу, посебно у стадијуму IIIА са медијастиналним лимфонодалним захваћањем, одлука о оптималном терапијском приступу представља сложен клинички проблем. Процјена операбилности заснива се на комбинацији клиничких, радиолошких, ендоскопских, патохистолошких и хируршких параметара, при чему одговор тумора на неoadјувантну терапију може имати значајну улогу у процјени могућности радикалне хируршке ресекције.

У дисертацији је посебна пажња посвећена пацијентима са стадијумом IIIА немикроцелуларног карцинома плућа, код којих је неoadјувантна терапија примијењена са циљем постизања смањења туморског оптерећења, побољшања могућности радикалне хируршке ресекције и постизања повољнијег патолошког стадијума. Предмет истраживања представља процјена степена туморске регресије након неoadјувантне терапије и његовог односа са хируршком операбилношћу и патолошким карактеристикама болести.

Посебан значај има процјена Tumor Regression Grade (TRG), односно степена регресије тумора након неoadјувантне терапије, као и процјена површине резидуалног тумора (Residual Tumor Area – RTA), промјена у TNM статусу, односно downstaging-a, и могућности постизања радикалне (R0) хируршке ресекције.

Примарни циљ истраживања био је да се испита да ли степен туморске регресије након неoadјувантне терапије представља значајан параметар у процјени операбилности пацијената са стадијумом IIIА немикроцелуларног карцинома плућа. Секундарни циљеви били су усмјерени на процјену односа туморске регресије са TNM downstaging-ом, могућношћу постизања R0 ресекције, обимом хируршке интервенције, патохистолошким одговором и постоперативним исходима.

У складу са наведеним циљевима, у дисертацији су постављене примарне и секундарне хипотезе које испитују повезаност неoadјувантне терапије и степена туморске регресије са хируршком ресектабилношћу, TNM downstaging-ом и другим релевантним клиничким и патохистолошким параметрима.

Комисија оцјењује да су проблем, предмет, циљеви и хипотезе истраживања јасно дефинисани и међусобно логички повезани, те да одговарају актуелном клиничком проблему у области хируршког лијечења локално унапредовалог немикроцелуларног карцинома плућа.

2. Преглед претходних истраживања и савремених сазнања

У уводу и прегледу литературе кандидат је дао систематичан приказ савремених сазнања релевантних за предмет истраживања. Преглед литературе обухвата основне епидемиолошке и етиолошке карактеристике карцинома плућа, анатомске карактеристике лимфне дренаже плућа, генетске карактеристике и подјелу карцинома плућа, клиничку презентацију, дијагностику и принципе стадирања.

Посебна пажња посвећена је TNM класификацији, као основи за одређивање стадијума болести и планирање терапијског приступа. У том контексту кандидат разматра специфичности стадијума IIIA немикроцелуларног карцинома плућа, са посебним освртом на пацијенте са медијастиналним лимфонодалним захваћањем.

У прегледу литературе анализирани су савремени терапијски приступи немикроцелуларном карциному плућа, са посебним освртом на неoadјувантну терапију. Разматрани су разлози за примјену неoadјувантног приступа, његова улога у смањењу туморског оптерећења, могућност постизања повољнијег патолошког стадијума и потенцијални значај одговора на терапију у избору пацијената за хируршко лијечење.

Кандидат посебно анализира примјену неoadјувантне терапије код пацијената са стадијумом IIIA, укључујући болеснике са N2 лимфонодалним статусом. Овај дио прегледа литературе је од посебног значаја за тему дисертације, јер управо код ових пацијената процјена ресектабилности и избора оптималног терапијског приступа представља највећи клинички изазов.

Посебно поглавље посвећено је степену туморске регресије – Tumor Regression Grade (TRG). Кандидат приказује концепт патолошког одговора тумора на неoadјувантну терапију и значај процјене резидуалног туморског ткива. Поред TRG-а, разматра се и површина

резидуалног тумора (Residual Tumor Area – RTA) као потенцијално објективнији параметар процјене ефекта неoadјувантног лијечења.

На основу прегледане литературе може се закључити да постоји значајан број истраживања која су се бавила улогом неoadјувантне терапије, патолошким одговором и downstaging-ом код немикроцелуларног карцинома плућа. Међутим, питање како степен туморске регресије, величина резидуалног тумора и промјена лимфонодалног статуса могу заједно допринијети процјени хируршке операбилности пацијената са стадијумом IIIА остаје клинички релевантно.

Кандидат је у преглед литературе укључио бројне релевантне публикације из домаће и међународне литературе, при чему су кориштени извори који обухватају савремена сазнања о дијагностици, стадирању, неoadјувантном лијечењу, патолошком одговору и хируршком третману немикроцелуларног карцинома плућа. Литературни фонд дисертације садржи 187 библиографских јединица.

Комисија оцјењује да преглед литературе представља адекватну теоријску основу за постављање истраживачког питања и спровођење клиничког истраживања.

3. Допринос тезе у рјешавању изучаваног предмета истраживања

Основни допринос докторске дисертације огледа се у настојању да се прецизније дефинише значај туморске регресије након неoadјувантне терапије у процјени хируршке операбилности пацијената са стадијумом IIIА немикроцелуларног карцинома плућа.

Дисертација повезује више клинички значајних параметара – степен туморске регресије, површину резидуалног тумора, промјену TNM статуса, односно downstaging, патохистолошки одговор и могућност постизања R0 ресекције. На тај начин истраживање не посматра туморски одговор само као изолован патолошки параметар, већ га разматра у контексту доношења одлуке о хируршком лијечењу.

Посебна вриједност истраживања огледа се у анализи пацијената са локално унапредовалом болешћу код којих је избор између хируршког и нехируршког приступа често сложен. Резултати истраживања могу допринијети бољем разумијевању односа између одговора на неoadјувантну терапију и могућности радикалног хируршког лијечења.

Кандидат је на основу добијених резултата анализирао значај TNM downstaging-a и степена туморске регресије за процјену операбилности, чиме је покушао дефинисати параметре који

би могли имати практичну вриједност у мултидисциплинарном одлучивању о даљем лијечењу пацијената са стадијумом IIIA немикроцелуларног карцинома плућа.

4. Очекивани научни и практични допринос дисертације

Научни допринос докторске дисертације огледа се у проширењу сазнања о значају туморске регресије након неoadјувантне терапије код пацијената са стадијумом IIIA немикроцелуларног карцинома плућа. Резултати истраживања могу допринијети бољем разумијевању повезаности између патолошког одговора, TNM downstaging-a и хируршке ресектабилности.

Практични значај дисертације огледа се у могућој примјени добијених резултата у клиничком процесу процјене пацијената са локално унапредовалим немикроцелуларним карциномом плућа. Посебно се издваја могућност кориштења степена туморске регресије и промјене лимфонодалног статуса као додатних параметара у мултидисциплинарној процјени могућности хируршког лијечења након неoadјувантне терапије.

Очекује се да резултати дисертације могу имати значај за унапређење индивидуализованог приступа пацијентима са стадијумом IIIA немикроцелуларног карцинома плућа, посебно у погледу избора пацијената код којих се након неoadјувантне терапије може очекивати корист од радикалног хируршког лијечења.

У цјелини, комисија оцјењује да су у уводу и прегледу литературе јасно образложени актуелност и значај истраживачког проблема, дефинисани предмет, циљеви и хипотезе, приказана релевантна претходна сазнања и назначен потенцијални научни и практични допринос дисертације.

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.

³ Хипотезе приказати само за научни докторат.

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА РАДА

Основне карактеристике материјала и критеријуми избора

Истраживање приказано у докторској дисертацији проведено је у Клиничком центру Универзитета у Сарајеву, на Одјелу клиничке патологије, Клиници за радиологију и Клиници за торакалну хирургију. Према методологији наведеној у дисертацији, истраживање је имало ретроспективно-проспективни карактер и обухватило је 80 оперисаних болесника, подијељених у двије групе: испитивану и контролну, са по 40 пацијената у свакој групи.

У испитивану групу укључени су пацијенти са немикроцелуларним карциномом плућа у IIIA стадијуму код којих је након неoadјувантне терапије извршена поновна процјена болести и код којих је постигнут одговарајући одговор у смислу downstaging-a, уз очувану могућност планираног хируршког лијечења. Као критеријуми укључивања наведени су и одговарајућа функционална резерва за планирани обим ресекције, ECOG статус 0–1, интернистичка процјена без контраиндикација за операцију и сагласност пацијента за планирани оперативни захват.

Критеријуми искључивања из испитиване групе обухватали су пацијенте код којих индукциона терапија није дала одговарајући резултат или је дошло до прогресије примарног процеса, претходни оперативни захват на плућима и верификовану метастатску болест након ресекције.

Контролну групу чинило је 40 пацијената оперисаних због верификованог немикроцелуларног карцинома плућа у IIIA стадијуму, који нису примали неoadјувантну терапију и који су на мултидисциплинарном конзилијуму примарно процијењени као операбилни.

Након постављања дијагнозе и добијања патохистолошке потврде, пацијенти су разматрани на мултидисциплинарном конзилијуму за бронхогени карцином, у чијем раду су учествовали торакални хирург, пулмолог, онколог, патолог и радиолог. Такав приступ је омогућио мултидисциплинарно доношење одлуке о даљем лијечењу.

Комисија оцјењује да су критеријуми за избор испитаника јасно дефинисани и да су формиране двије клинички релевантне групе које омогућавају поређење пацијената лијечених неoadјувантном терапијом са пацијентима код којих такав приступ није примијењен.

3. Кратак увид и оцена примијењене методологије

Методологија истраживања заснована је на клиничкој, радиолошкој, патохистолошкој и хируршкој процјени пацијената са IIIA стадијумом немикроцелуларног карцинома плућа.

Процјена стадијума болести заснивала се на TNM систему. У оквиру истраживања посебно је анализиран N статус, при чему су као значајан критеријум за процјену лимфаденопатије кориштени лимфни чворови пречника ≥ 16 mm на СТ прегледу. У дисертацији се као дио реевалуације након неoadјувантне терапије наводе СТ дијагностика, PET-СТ, бронхоскопија, EBUS и медијастиноскопија. Клинички одговор на терапију процјењиван је према критеријумима Свјетске здравствене организације, при чему су разликовани комплетни и парцијални одговор, стабилна болест и прогресија болести.

Коначна процјена TNM статуса заснивала се на патохистолошкој анализи оперативног материјала, укључујући примарни тумор и лимфне чворове. На тај начин је омогућено поређење клиничког статуса прије терапије са коначним патохистолошким статусом након хируршког лијечења.

Посебан значај у методологији има патохистолошка процјена степена туморске регресије (Tumor Regression Grade – TRG), као и анализа промјена TNM статуса након неoadјувантне терапије. Ови параметри су затим повезивани са хистолошким типом тумора, врстом оперативног захвата и другим клиничким карактеристикама.

3.1. Адекватност, тачност и савременост примијењених метода

Комисија оцјењује да су примијењене методе истраживања адекватне предмету и циљевима постављеним у дисертацији.

Истраживање комбинује више комплементарних дијагностичких и аналитичких приступа – клиничку процјену, радиолошко стадирање, поновну процјену након неoadјувантне терапије, патохистолошку анализу оперативног материјала и статистичку обраду добијених података. Посебна вриједност методолошког приступа је у томе што се процјена одговора на неoadјувантну терапију не заснива само на радиолошким промјенама, већ се коначна процјена ослања на патохистолошки налаз након хируршке ресекције.

Овакав приступ је оправдан за предмет истраживања јер се у дисертацији испитује однос између клиничког одговора, патохистолошки утврђене туморске регресије и могућности

хирушког лијечења. Увођење TRG-а и анализе промјене TNM статуса представља релевантан методолошки приступ за процјену ефекта неoadјувантне терапије.

Комисија посебно позитивно оцјењује мултидисциплинарни приступ избору и лијечењу пацијената, као и кориштење комбинације радиолошких и инвазивних метода у процесу реевалуације болести. У дисертацији се наводи да се процјена лимфних чворова прије и након терапије може вршити комбинацијом EBUS-а са биопсијом и медијастиноскопије.

С обзиром на предмет истраживања, комисија сматра да су примјењене методе довољно релевантне и савремене за одговор на постављено истраживачко питање.

3.2. Измјене првобитног плана истраживања

У достављеној докторској дисертацији није посебно наведена измјена првобитно одобреног плана истраживања која би суштински промијенила дизајн, циљеве или основну методологију студије.

Истраживање је према опису у методологији конципирано као ретроспективно-проспективна анализа оперисаних пацијената, подијељених у испитивану и контролну групу, са анализом клиничких, радиолошких, патохистолошких и оперативних параметара.

3.3. Довољност обима истраживања

Истраживање је обухватило укупно 80 пацијената, од којих је 40 било у испитиваној, а 40 у контролној групи.

Комисија оцјењује да је наведени број испитаника прихватљив за постављени циљ и дизајн истраживања, посебно имајући у виду да се ради о строго дефинисаној популацији пацијената са IIIA стадијумом немикроцелуларног карцинома плућа који су подвргнути хирушком лијечењу.

У истраживању су анализирани бројни релевантни клинички, патохистолошки и оперативни параметри, укључујући доб и пол пацијената, хистолошки тип тумора, одговор на неoadјувантну терапију, TRG, промјене TNM статуса и врсту оперативног захвата. На тај начин је добијен довољно широк аналитички оквир за процјену постављених хипотеза.

Резултати су показали статистички значајне разлике између испитиване и контролне групе у погледу туморске регресије и промјена TNM статуса, док код неких других параметара

није утврђена статистички значајна разлика. На примјер, разлика у врсти оперативног захвата није била статистички значајна ($\chi^2=3,066$; $p=0,2159$).

Комисија стога сматра да је обим истраживања довољан за извођење закључака у оквиру дефинисане популације и постављених циљева. Истовремено, резултате треба тумачити у контексту релативно ограниченог броја испитаника и специфичности једноцентричног клиничког истраживања.

3.4. Адекватност статистичке обраде

Статистичка анализа података извршена је у лиценцираном програму MedCalc for Windows, верзија 19.0.3, уз примјену дескриптивних и инференцијалних статистичких метода. У дескриптивној анализи приказиване су аритметичка средина, стандардна девијација, медијана и интерквартилни ранг, у зависности од дистрибуције података.

За поређење независних група кориштен је Studentov t-test, док су за непараметријске податке кориштени Mann–Whitney U тест и Kruskal–Wallis тест. За анализу категоријалних варијабли кориштен је χ^2 тест, а у анализи односа појединих фактора кориштен је и Odds ratio. Ниво статистичке значајности дефинисан је на $p<0,05$.

У самом методолошком дијелу дисертације додатно су наведени планирана примјена Spearman-овог коефицијента корелације и директне логистичке регресије, са процјеном утицаја двије независне варијабле на зависну варијаблу.

Комисија оцјењује да је статистичка обрада у основи адекватна постављеном дизајну и врсти анализираних података, јер су за континуиране и категоријалне варијабле примијењене одговарајуће параметријске и непараметријске методе, уз дефинисан ниво статистичке значајности.

Посебно је позитивно што су у резултатима уз тестове наведене конкретне тест-статистике и р-вриједности, што омогућава провјеру статистичке значајности добијених резултата. На примјер, за поређење старости кориштен је t-test за независне узорке ($t=2,749$; $df=78$; $p=0,0074$), док је за пол кориштен χ^2 тест ($\chi^2=0,283$; $df=1$; $p=0,5946$).

На основу увида у методологију и приказ резултата, комисија сматра да је статистичка анализа одговарајућа за основно тестирање постављених хипотеза и поређење испитиване и контролне групе.

Закључна оцјена материјала и методологије

Комисија оцјењује да су материјал и методологија докторске дисертације јасно дефинисани и у основи адекватни постављеним циљевима истраживања. Избор испитаника, критеријуми укључивања и искључивања, формирање испитиване и контролне групе, клиничка и патохистолошка процјена, анализа туморске регресије и TNM промјена, као и примјењене статистичке методе представљају функционално повезану цјелину која омогућава анализу постављеног научног проблема.

Комисија сматра да добијени обим података омогућава доношење закључака у оквиру дефинисане студијске популације, уз уважавање ограничења која произлазе из величине узорка и карактера истраживања. Додатно проширивање узорка или увођење нових метода није неопходно за доношење закључака о основним постављеним хипотезама, али би у будућим истраживањима већи број испитаника и мултицентрични дизајн могли додатно повећати генерализабилност добијених резултата.

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

Резултати до којих је кандидат дошао

У докторској дисертацији анализирано је укупно 80 пацијената са IIIA стадијумом немикроцелуларног карцинома плућа, распоређених у испитивану и контролну групу, са по 40 пацијената. Основни циљ истраживања био је да се испита значај туморске регресије након неoadјувантне терапије у процјени операбилности, са посебним освртом на TRG, степен патолошке регресије и промјене TNM статуса.

Резултати су показали статистички значајну разлику у степену туморске регресије између испитиване и контролне групе. У испитиваној групи забиљежена су два пацијента са TRG0, 29 са TRG1 и девет са TRG2, док су у контролној групи три пацијента имала TRG1, а 37

TRG2. Разлика у дистрибуцији TRG категорија била је статистички високо значајна ($\chi^2=40,168$; $p<0,0001$).

Сличан образац добијен је и анализом степена туморске регресије. У испитиваној групи доминирали су Gradus 2 и Gradus 1, док је у контролној групи доминирао Gradus 1. Разлика између група била је статистички високо значајна ($\chi^2=29,137$; $p<0,0001$).

Један од најзначајнијих резултата истраживања односи се на промјене TNM статуса. Побољшање TNM статуса након неoadјувантне терапије забиљежено је код 36 од 40 пацијената (90%) у испитиваној групи, док је у контролној групи побољшање забиљежено код девет пацијената. У четири пацијента испитиване групе TNM статус је остао непромијењен, док погоршање није забиљежено ни код једног пацијента. Разлика између група била је статистички високо значајна ($\chi^2=37,200$; $p<0,0001$).

Анализа је показала и да су обје доминантне хистолошке групе – аденокарцином и сквамозелуларни карцином – показале значајан одговор на неoadјувантну терапију. Код аденокарцинома је утврђена значајна разлика у дистрибуцији резидуалног тумора између група ($\chi^2=19,181$; $p<0,0001$), као и у степену туморске регресије ($\chi^2=17,741$; $p<0,0001$). Код сквамозелуларног карцинома такође је утврђена статистички значајна разлика у дистрибуцији TRG категорија између испитиване и контролне групе ($\chi^2=20,566$; $p<0,0001$).

У погледу оперативног лијечења, у испитиваној групи изведено је 30 лобектомија, једна билобектомија и девет пулмонектомија, док су у контролној групи изведене 33 лобектомије, три билобектомије и четири пулмонектомије. Иако разлика у врсти оперативног захвата није достигла статистичку значајност ($\chi^2=3,066$; $p=0,2159$), добијени резултати показују да је хируршко лијечење било технички изводљиво и након неoadјувантне терапије.

Постоперативни ток је био нешто дужи у испитиваној групи, са просјечним трајањем хоспитализације од 10,58 дана, у односу на 8,83 дана у контролној групи, што је представљало статистички значајну разлику ($p=0,0004$). Рани смртни исход забиљежен је код три пацијента у испитиваној групи, без статистички значајне разлике у односу на контролну групу ($p=0,0794$).

Укупно посматрано, резултати истраживања показују да је примјена неoadјувантне терапије била повезана са израженијом туморском регресијом, повољнијом расподелом TRG категорија и значајним побољшањем TNM статуса.

3. Оцјена приказа, тумачења и критичког поређења резултата

Комисија оцјењује да су резултати истраживања систематично, прегледно и логично приказани. Резултати су представљени у табелама и графичким приказима, уз навођење одговарајућих статистичких тестова, тест-статистика и *p*-вриједности. На тај начин омогућена је провјера статистичке значајности добијених разлика и њихова интерпретација у односу на постављене хипотезе.

Посебна вриједност приказа резултата огледа се у чињеници да кандидат није анализирао само укупни ефекат неoadјувантне терапије, већ је резултате додатно анализирао према хистолошком типу тумора, TRG категоријама и промјенама TNM статуса. На тај начин добијени резултати пружају сложенији увид у биолошки одговор тумора на терапију.

Кандидат је резултате упоређивао са налазима других аутора и актуелним сазнањима из области лијечења локално узрапредовалог NSCLC-а. У дискусији је посебно разматран значај TNM downstaging-а и медијастиналног clearance-а, као и њихова повезаност са могућношћу радикалног хируршког лијечења. У дисертацији се истиче да је 90% пацијената у испитиваној групи имало побољшање TNM статуса, што је интерпретирано као важан показатељ ефикасности неoadјувантног приступа.

Кандидат је показао критичност у интерпретацији резултата тиме што је указао и на ограничења сопственог истраживања. Посебно су препознати могући селекциони bias повезан са ретроспективним елементом истраживања, релативно мали број испитаника, једноцентрични карактер студије и ограничено вријеме праћења за процјену дугорочног преживљавања. Истовремено је наведено да је присуство контролне групе и примјена стандардизованих параметара као што су TNM и TRG у извјесној мјери ублажило наведена ограничења.

Кандидат је такође указао на чињеницу да су пацијенти у испитиваној групи били статистички значајно млађи од пацијената у контролној групи, што представља потенцијални конфундирајући фактор који треба узети у обзир приликом интерпретације терапијског одговора.

Комисија сматра да овакав приступ показује задовољавајући степен критичности кандидата у тумачењу сопствених резултата и њиховом поређењу са резултатима других истраживача.

4. Нова сазнања и теоријски и практични допринос истраживања

Најзначајније ново сазнање до којег се дошло истраживањем јесте да степен туморске регресије након неoadјувантне терапије представља важан параметар у процјени могућности хируршког лијечења пацијената са IIIA стадијумом NSCLC-a.

Резултати указују да неoadјувантна терапија није довела само до смањења туморске масе, већ и до значајних промјена у TNM статусу. У испитиваној групи је код 90% пацијената забиљежено побољшање TNM статуса. Овај налаз подржава концепт да одговор на неoadјувантну терапију може бити значајан фактор у процесу поновне процјене ресектабилности и избора пацијената за хируршко лијечење.

Теоријски допринос дисертације огледа се у повезивању патолошког одговора тумора (TRG), промјене TNM статуса и хируршке ресектабилности унутар једног клиничког истраживачког модела. На тај начин туморска регресија није посматрана само као патохистолошки показатељ одговора на терапију, већ као параметар који може имати значај у процјени даљег терапијског пута пацијента.

Практични допринос истраживања огледа се у могућности примјене ових параметара у мултидисциплинарном одлучивању о лијечењу пацијената са локално унапредовалим NSCLC-ом. Посебно је значајна могућност да се пацијенти код којих је након неoadјувантне терапије постигнут повољан одговор и downstaging поново процјене као потенцијални кандидати за радикално хируршко лијечење.

Добијени резултати имају и практичан значај за организацију клиничког рада, јер подржавају концепт континуиране реевалуације операбилности након неoadјувантне терапије, умјесто доношења дефинитивне одлуке о нересектабилности искључиво на основу иницијалног стадијума болести. У дисертацији је овај приступ додатно повезан са мултидисциплинарним радом торакалних хирурга, онколога, радиолога и патолога.

Истраживање истовремено указује и на нове правце будућих истраживања. Сам кандидат наглашава потребу за истраживањима са већим бројем испитаника и дужим периодом праћења, посебно у погледу укупног и преживљавања без болести. Као перспективни правци издвајају се истраживање нових биомаркера, корелација патохистолошке регресије са циркулишућом туморском ДНК (ctDNA), као и процјена улоге савремене имунотерапије у неoadјувантном лијечењу.

Комисија оцјењује да резултати докторске дисертације представљају релевантан научни и практични допринос области торакалне хирургије, посебно у дијелу који се односи на

процјену одговора на неoadјувантну терапију и избора пацијената са IIIA стадијумом NSCLC-а за потенцијално радикално хируршко лијечење.

Укупно посматрано, кандидат је резултате приказао систематично и статистички аргументовано, упоредио их са налазима других аутора, указао на ограничења сопственог истраживања и идентификовао могуће правце будућих истраживања. Комисија стога сматра да резултати дисертације имају јасно дефинисан научни, теоријски и практични значај.

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

Најзначајније чињенице које указују на научни и практични допринос дисертације

На основу детаљног увида у докторску дисертацију кандидата Сафета Мушановића, њену структуру, постављене циљеве и хипотезе, примијењену методологију, добијене резултате и њихову интерпретацију, Комисија констатује да дисертација представља цјеловит и методолошки заснован научноистраживачки рад из области торакалне хирургије.

Научни значај дисертације првенствено се огледа у испитивању улоге туморске регресије након неoadјувантне терапије у процјени могућности хируршког лијечења пацијената са IIIA стадијумом немикроцелуларног карцинома плућа. Кандидат је у истраживању повезао клиничке, радиолошке, патохистолошке и хируршке параметре, са посебним освртом на степен туморске регресије (TRG) и промјене TNM статуса.

Посебно значајан налаз представља статистички високо значајна разлика у дистрибуцији степена туморске регресије између испитиване и контролне групе ($\chi^2=40,168$; $p<0,0001$), што указује на значајан патолошки одговор на неoadјувантну терапију.

Додатни значај истраживању даје налаз да је у испитиваној групи код 90% пацијената забиљежено побољшање TNM статуса, уз статистички високо значајну разлику у односу на контролну групу ($\chi^2=37,200$; $p<0,0001$). Овај резултат подржава значај поновне процјене локорегионалног статуса након неoadјувантне терапије и указује на могућност да пацијенти

који су иницијално класификовани као IIIA стадијум након одговора на терапију могу бити погодни за радикално хируршко лијечење.

Практични допринос дисертације огледа се у потенцијалној примјени резултата у мултидисциплинарном процесу одлучивања о лијечењу пацијената са локално унапредовалим NSCLC-ом. Резултати подржавају приступ у којем се операбилност не процјењује искључиво на основу иницијалног TNM стадијума, већ се пацијент након неoadјувантне терапије поново процјењује на основу клиничког, радиолошког и патохистолошког одговора.

Дисертација такође указује на значај даљих истраживања са већим бројем испитаника, дужим периодом праћења и укључивањем савремених биомаркера и метода процјене терапијског одговора. На тај начин резултати овог истраживања представљају основу за будуће студије које би могле додатно прецизирати прогностички и предиктивни значај туморске регресије.

Комисија посебно истиче да кандидат у дискусији препознаје ограничења истраживања, укључујући број испитаника, једноцентрични карактер студије, ретроспективни елемент истраживања и ограничено вријеме праћења, што указује на одговарајући степен научне критичности у тумачењу добијених резултата.

На основу свега наведеног, **Комисија оцјењује да докторска дисертација има научни и практични допринос области торакалне хирургије, посебно у дијелу који се односи на процјену одговора на неoadјувантну терапију и избора пацијената са IIIA стадијумом немикроцелуларног карцинома плућа за потенцијално радикално хируршко лијечење.**

Приједлог Комисије

На основу цјелокупног увида и оцјене докторске дисертације, Комисија констатује да је кандидат Сафет Мушановић у докторској дисертацији обрадио актуелан и клинички значајан проблем из области торакалне хирургије.

Дисертација је конципирана у складу са постављеним циљевима и хипотезама, а примијењене методе истраживања су адекватне предмету истраживања. Материјал је јасно дефинисан, резултати су систематично приказани и статистички анализирани, а њихова интерпретација је извршена у контексту савремених сазнања и резултата претходних истраживања.

Кандидат је показао способност самосталног научноистраживачког рада, критичког сагледавања научног проблема, анализе и интерпретације добијених резултата, као и способности повезивања научних налаза са њиховом потенцијалном клиничком примјеном.

Комисија сматра да докторска дисертација испуњава научне и методолошке услове који се постављају пред докторски рад и да представља самосталан научноистраживачки допринос у области торакалне хирургије.

Стога Комисија једногласно предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци да:

докторску дисертацију кандидата Сафета Мушановића под називом „Туморска регресија након неoadјувантне терапије у процјени операбилности пацијената са немикроцелуларним карциномом плућа стадијума IIIА“ прихвате и кандидату одобре јавну одбрану докторске дисертације.

Комисија на основу укупне оцјене дисертације сматра да нема потребе за враћањем дисертације кандидату на дораду, допуну или измјену, те да су испуњени услови за приступање јавној одбрани.

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: Сарајево, 20.07.2026 године

Проф др Милан СИМАТОВИЋ, с.р.

Предсједник комисије

Проф др Тимур ЦЕРИЋ, с.р.

Члан

Проф др Златан ЗВИЗДИЋ, с.р.

Члан

Проф др Кенан КАРАВДИЋ, с.р.

Члан

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 именовању 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.