

Одлуком Наставно-научног већа Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву, год., именована је Комисија за оцену научне заснованости и подобности теме и кандидата др Николине Дукић за израду докторске дисертације под насловом „**Предиктивни и прогностички значај полиморфизма у гену PD-1L и експресије PD-1L у ћелијама карцинома дојке у постизању комплетног патолошког одговора након неоадјуватне терапије код различитих молекуларних подтипова карцинома дојке**“ (у даљем тексту: Комисија)у следећем саставу:

- Доц.др. Ненад Лаловић, доцент, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча , коментор, председник комисије;
- Проф.др. Зденка Гојковић, ванредни професор, ужа научна област Онкологија, Медицински факултет Баља Лука, ментор;
- Доц.др. Јелена Владичић-Машић, ужа научна област Онкологија, Медицински факултет Фоча, члан Комисије;
- Доц.др. Драгана Соколовић, ужа научна област Фармакологија и фармација, Медицински факултет Фоча, члан Комисије;
- Проф.др Мирјана Ћук, ужа научна област Патологија, Медицински факултет Фоча, члан Комисија ;

Комисија је прегледала пријаву теме докторске дисертације и о томе подноси Наставно-научном већу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву следећи

ИЗВЈЕШТАЈ

О НАУЧНОЈ ЗАСНОВАНОСТИ И ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ И КАНДИДАТА ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О ФАКУЛТЕТУ¹:
1. Назив и сједиште факултета
Медицински факултет Фоча
2. Податак о матичности факултета за научну област из којој припада дисертација
Научна област: Медицинске и здравствене науке; Научно поље: Клиничка медицина; Ужа научна област: Интерна медицина, Онкологија
3. Податак да је факултет имао организован магистарски студиј из научне област којој припада дисертација
Интегрисани студијски прогам медицине

³Правилник о поступку давања сагласности за приједлог теме докторске дисертације и на извјештај о урађеној докторској дисертацији, 2005. године(све радове наводити по Харвардском или АПА систему навођења литературе; обавезна достава фотокопија радова)

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1.Кратка биографија кандидата

Николина Дукић рођена 17 јула 1981 године у Сарајеву. Основну школу и гимназију завршила је у Фочи. Медицински факултет у Фочи завршила је 2007 године са просјечном оцјеном 9.72. Специјалистички испит из интерне медицине положила је 2013 године на Медицинском факултету у Фочи. Субспецијалистички испит из интернистичке онкологије положила је 2016 године на Медицинском факултету у Бања Луци и одбранила супспецијалистички рад под називом „Анти ХЕР 2 терапија карцинома дојке“. Запослена у Универзитетској болници Фоча као шеф одсјека онкологије на одјељењу Онкологија. Магистарски рад одбранила је 2015 године на Медицинском факултету у Фочи под називом „Примјена моноклоналних антитијела у адувантној терапији ХЕР 2 позитивног карцинома дојке и утицај на дужину времена до релапса болести“. Виши је асистент на катедри за Интерну медицину на Медицинском факултету Фоча. Завршила је докторске студије на Медицинском факултету Фоча. Члан је удружења онколога Републике Српске и Европског удружења онколога (ESMO). Учесник је бројних домаћих и иностраних стручних састанака.

2. Подобност кандидата да одговори на постављени предмет, циљ, задатке и хипотезе

Приступ докторској дисертацији, кандидат мр.сци.мед Николина Дукић, схватила је веома озбиљно. Јасно је указала на проблем истраживања, прецизно поставила циљеве и усагласила их са хипотезама. Планирани метод рада је научно заснован и може допринети разрешењу научног проблема, те у потпуности одговорити на постављене циљеве и хипотезе истраживања. Кандидат је подобан за израду докторске дисертације и има јасну визију доприноса научно-истраживачком раду и примене добијених резултата у сврхе унапређења јавног здравља.

3.Најмање 2 научна рада - библиографске јединице² кандидата из области на коју се односи тема докторске дисертације објављене у водећим националним часописима

1. Vladičić Mašić J, **Dukić N**, Lalović N, Popović S. Sistemska terapija dualnom blokadom trastuzumabom i pertuzumabom, HER2 pozitivnog karcinoma dojke – prikaz slučaja. Anali Kancerološke sekcije SLD. Zbornik apstrakata 2019.
2. Lalović N, Čančar O, **Dukić N**, Mašić J, Popović M, Radanović S. Status limfnih čvorova aksile nakon neoadjuvantne hemioterapije kod pacijentkinja operisanih

- zbog karcinoma dojke. Anali Kancerološke sekcije SLD. Zbornik apstrakata 2019.
3. **Dukić N**, Gojković Z, Vladičić-Mašić J, Mašić S, Lalović N, Popović S. Adjuvant application of trastuzumab in HER2 positive breast cancer and impact on time to relapse. Arch Oncol 2020; 26(1):10-15.
 4. 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. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* ISSN: 1840-4812 (Online).
 5. **Dukić N**, Gojković Z, Lalović N, Vladičić- Mašić J, Jokanović D, Mašić S, Popović S, Čančar O. Neoadjuvantna terapija HER2 pozitivnog karcinoma dojke. *Biomedicinska istraživanja* 2019; 10(1):83-90.

ПОДАЦИ О ДИСЕРТАЦИЈИ

Назив дисертације : „**Предиктивни и прогностички значај полиморфизма у гену PD-1L и експресије PD-1L у ћелијама карцинома дојке у постизању комплетног патолошког одговора након неoadjuvantне терапије код различитих молекуларних подтипова карцинома дојке**“

Научна област/ ужа научна област(текст); Онкологија;
Медицинске и здравствене науке/ Интерна медицина;

4. Предмет и значај истраживања

Неoadjuvantна терапија значајна је у смислу што се истом смањује број пацијенткиња којима ће бити урађена радикална мастектомија јер се ординирањем хемиотерапије постиже смањење величине тумора (постиге се “downsizing” и “downstaging” болести) као и, евентуалне, компликације при хируршком захвату што представља значајан естетски као и психолошки моменат за пацијенткиње обољеле од карцинома дојке. Неoadjuvantна терапија, такође, даје нам иницијалне податке о хемиосензитивности тумора, те има предиктивну вриједност коначног исхода болести пацијенткиња јер постигнут pCR након НАТ-а корелира са DFS и OS.

Овим истраживањем утврдит ће се која група, односно, који ће молекуларни подтип карцинома дојке имати највише користи од НАТ-а, а која група пацијенткиња није кандидат за неoadjuvantну терапију. Такође, одредиће се учесталост полиморфизма PD-1L гена, као и експресија PD-1L молекула у туморском ткиву пацијенткиња са карциномом дојке, да ли су полиморфизам и експресија повезани, и да ли представљају предиктивни фактор за бољи патолошки одговор на неoadjuvantну хемиотерапију. Такође резултати овог истраживања могу помоћи у адекватној селекцији молекуларних подтипова карцинома дојке који су кандидати за имунотерапију блокадом PD-1/ PD-1L интеракције.

5. Циљ и задаци у дисертацији

Главни циљеви у овој студији дефинисани су на следећи начин:

1. Утврдити патолошки одговор на неoadјувантну терапију код различитих молекуларних подтипова карцинома дојке.
2. Одредити учесталост полиморфизма rs2890658 и rs4143815 PD-1L гена код пацијенткиња са карциномом дојке и њихову повезаност са степеном патолошког одговора на неoadјувантну хемиотерапију.
3. Одредити имунохистохемијски експресију PD-1L молекула у туморским ћелијама карцинома дојке и њихову повезаност са степеном патолошког одговора на неoadјувантну хемиотерапију.
4. Утврдити повезаност полиморфизма PD-1L гена и експресије PD-1L молекула у туморским ћелијама карцинома дојке.
5. Утврдити предиктивни и прогностички значај полиморфизма PD-1L гена и експресије PD-1L молекула у туморским ћелијама карцинома дојке у постизању комплетног патолошког одговора након неoadјувантне терапије код различитих молекуларних подтипова карцинома дојке.

6. Хипотезе докторске дисертације

Радне хипотезе:

У циљу рјешавања неких од научних проблема поставили смо следеће:

1. HER2 позитивни и троструко негативни карциноми дојке постижу бољи комплетни патолошки одговор на неoadјувантну хемиотерапију у односу на луминал А и луминал Б карциноме дојке.
2. Стандардни молекуларни подтипови са комплетним патолошким одговором на неoadјувантну терапију имају чешће полиморфизме rs2890658 и rs4143815 у PD-1L гену и већу експресију PD-1L у туморским ћелијама
3. Полиморфизам PD-1L гена и степен експресије PD-1L у туморским ћелијама имају предиктивни и прогностички значај у постизању комплетног патолошког одговора након неoadјувантне терапије код различитих молекуларних подтипова карцинома дојке.

7. Актуелност и подобност теме докторске дисертације

Неoadјувантна терапија (НАТ) није потпуно ефикасна. Стопа одговора карцинома дојке на НАТ варира од 15% до 30%. Бољи одговор на НАТ постижу агресивније форме

карцинома дојке, односно ХЕР2 позитивни и троструко негативни тумор. Ипак, догађа се да исти молекуларни подтипови карцинома дојке имају различит одговор на НАТ. Разлог томе може бити то да у ТМЕ карцинома дојке, поред стандардних молекула на основу којих се врши класификација карцинома дојке на подтипове, постоје и друге молекуле које ометају анти-туморски имунски одговор, а самим тим и дејство НАТ. Ако би се ова претпоставка показала тачном, то би значило да услед постојања молекуларних разлика међу туморима истог патохистолошког типа и молекуларног подтипа, пацијенткиње могу да имају различит ток болести, па би откривање нових молекула могло бити од неизмјерне важности за дијагностику и циљано лијечење ових пацијената. Задатак овог научног истраживања јесте утврдити постојање молекула код карцинома дојке које ће, евентуално, објаснити различит одговор истих ии различитих тумора дојке на НАТ и који би могли имати прогностички и предиктивни значај у будућем лијечењу карцинома дојке.

8. Преглед стања у подручју истраживања (код нас и у свијету)

Према метааналитичкој студији Јуанјуан и сар. у којој је анализирано 15 научних чланака у којима је имунохистохемијски испитивана експресија PD-1L молекула у карциному дојке утврђено је да је експресија овог молекула варира од 19,7% до 77,6%. Ови резултати PD-1L позитивности се односе на све подтипове карцинома дојке, при чему је експресији PD-1L молекула између различитих молекуларних подтипова карцинома дојке била различита. Пацијенти са луминал А и луминал Б субтипом карцинома су имали значајно нижу експресију PD-1L, док троструко негативни и HER2 позитивни карциноми нису показали конзистентну експресију PD-1L молекула. Међутим, друге студије су показале да туморске ћелије троструко негативног карцинома дојке имају високу експресију PD-1L молекула и Агенција за храну и лијекове (engl. Food and drug administration, FDA) је одобрила пембролизумаб и атезолизумаб за лијечење метастатског облика овог подтипа карцинома дојке. Такође, Јуанјуан и сар. су утврдили да је PD-1L позитивност карцинома дојке повезана са значајно бољим комплетним патолошким одговором (engl. *pathologic complete response*, pCR) на неoadјувантну (преоперативну) системску хемиотерапију (НАТ) (OR=2,01; 95% интервал поузданости, 1,35-3,01, p<0,05). Ова студија је показала да је PD-1L позитивност тумора дојке обећавајући имунски параметар и значајан предиктор одговора на НАТ. Ово се заснива на подацима да инвазивнији подтипови карцинома дојке имају већу експресију PD-1L, а самим тим имају и већи пролиефарциони потенцијал, па боље одреагују на НАТ. Међутим, резултати повезаности генске експресије PD-1L и pCR су неконзистентни. Бианкини и сар. су са друге стране показали да је висока PD-1L експресија у карциному

дојке значајно повезана са лошијим pCR.

Неколико студија је показало да је повећана експресија PD-1L молекула главни узрок туморске инвазије. Промјене у виду полиморфизама PD-1L гена могу узроковати промјене у експресији PD-1L протеина, а самим тим довести до поремећаја у функцији туморских ћелија. У литератури постоји велики број података о утицају полиморфизма PD-1L гена у ефикасности имунотерапије блокаторима контролних тачака карцинома као што су карцином плућа, хепатоцелуларни карцином и карцином желуца, а такође показано је и да је полиморфизам PD-1L гена повезан са већим ризиком за настанак и лошију прогнозу карцинома плућа и карцинома желуца. Међутим, испитивање полиморфизма PD-1L гена код пацијенткиња са карциномом дојке је мало испитивана. Лу и сар. у раду из 2020. године наводе да су први који су испитивали повезаност између полиморфизма PD-1L гена и pCR код пацијенткиња са карциномом дојке. Ова студија је показала да је полиморфизам PD-1L генског локуса rs4143815 (C>G мутација) био повезан са значајно бољим pCR код пацијенткиња са карциномом дојке. Међутим, ограничење ове студије је било то што аутори нису радили експресију PD-1L у туморским ћелијама карцинома дојке, тако да у литератури није позната повезаност између полиморфизма PD-1L гена и експресије PD-1L молекула у туморским ћелијама карцинома дојке. Аутори наводе да је могуће да у њиховом случају полиморфизам гена није утицао на експресију PD-1L протеина, и да је њихов резултат могуће објаснити неким другим епигенетичким путевима, с обзиром да Пизаро и сар. у својој студији нису утврдили значајну повезаност између промјена у генотипу и слободној концентрацији PD-1L протеина у серуму. Карам и сар. су у својој студији испитивали полиморфизме rs2890658 и rs4143815 варијанте PD-1L гена утврдили да њихови полиморфизми могу бити прогностички и предиктивни маркери за настанак и развој карцинома дојке. С обзиром на овај резултат, одлучили смо да испитујемо полиморфизме rs2890658 и rs4143815 у PD-1L гену.

9. Значај истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Резултати генске експресије PD-1L молекула у туморским ћелијама карцинома дојке су неконзистентни и зависе од подтипа карцинома. Повезаност између полиморфизма PD-1L гена и pCR је показала да је полиморфизам PD-1L гена био повезан са значајно бољим pCR код пацијенткиња са карциномом дојке. По нашем сазнању и претрази литературе још увије није рађена повезаност полиморфизма PD-1L и генске

експресије PD-1L молекула у туморским ћелијама карцинома дојке и њихов предиктивни и прогностички значај у постизању комплетног патолошког одговора након неoadјувантне терапије код различитих молекуларних подтипова карцинома дојке.

10. Веза са досадашњим истраживањима

У доступној литератури нису рађена поређења између полиморфизма PD-1L гена и експресије PD-1L код карцинома дојке као ни веза са постигнутим PCR-ом након НАТ-а.

11. Методе истраживања и инструменти (опрема)

У студију ће бити укључене болеснице са карциномом дојке у стадијуму болести од ПА до ПС (тумори већи од 2 cm и/или позитивни аксиларни лимфни чворови). Како би уочили разлике међу групама на нивоу значајности $p < 0,05$, са снагом студије од 80%, у студију ће бити укључено 168 пацијенткиња са карциномом дојке. Пацијенткиње ће се пратити од тренутка постављања дијагнозе карцинома дојке до патохистолошке дијагнозе са операције. Пацијенткињама са сумњом на карцином дојке ће се на пријему урадити ултразвук дојки и мамографија као и метастатска обрада (лабораторијски налази, тумор маркер СЕА и СА 15-3, радиографија плућа, ултразвук абдомена, сцинтиграфија скелета) чиме ће се према AJCC (engl. *American Joint Committee on Cancer*) 8. ревизија утврдити TNM стадијум болести. Истраживање ће обухватити само пацијенткиње са M0 стадијумом болести.

Имунохистохемијске анализе

Имунохистохемијска испитивања туморског ткива биће спроведена у Институту за плућне болести Војводине – Сремска Каменица, у лабораторији за патолошко-анатомску и молекуларну дијагностику. Пацијенткињама са претходно ултазвучно и мамографски утврђеним тумором дојке ће се урадити биопсија (engl. *core node biopsy*, CNB) вођена ултразвуком. Материјал са биопсије биће фиксиран у 10% формалину и обрађен у ткивном процесору након чега ће репрезентативни узорци бити укалупљени у парафинске блокове. Затим ће се семисеријским резovima на микротому добити резови дебљине 3-5 μm који ће се нанијети на плочице и биће осушени. Након депарафинације исјечци ће бити бојени стандардном хематоксилин еозин (ХЕ) методом. Анализом материјала биће одређен хистолошки тип тумора, нуклеарни и хистолошки градус и присуство васкуларне инвазије. На основу рутинског ХЕ препарата биће одабран по један репрезентативан узорак туморског ткива и околног нетуморског ткива дојке који ће бити

коришћен за имунохистохемијска бојења. Користиће се следећа примарна моноклонска антителијела у комерцијалним концентрацијама: естроген (M7047, DAKO), прогестерон (M3529, DAKO), HER2/ c-erB2 (A0485, DAKO), Ki 67 (MIB-1, DAKO) и PD-1L (E1L3N, Cell Signaling). Идентификација испитиваних антителијела биће вршена пероксидаза – антипероксидаза и стрептавидин-биотин техником по стандардној процедури произвођача. Као хромоген биће коришћен АЕС (3-amino-9 ethylcabrazole), а за контрастирање користиће се хематоксилин.

Експресија ER и PR биће одређена квантитативно и квалитативно ”Quick” скоринг системом. На основу збира интензитета једарног бојења и процената туморских ћелија који показује дати интензитет обојености (интензитет скор + пропорционални скор) узорци ће се подијелити у четири групе. Експресија рецептора биће означена као: негативна (експресија 0-2), ниска (3-4), умјерена (5-6) и висока (7-8).

При процјени експресије HER-2 протеина, користиће се систем од четири категорије од 0 до +3, на основу којих ће тумори бити сврставани у негативну категорију (скорови 0 и 1+), слабо позитивну категорију (скор 2+) и позитивну категорију (скор 3+). Скор 3+ су тумори са комплетним мембранским јаким бојењем у више од 30 % тумора. Сви случајеви са скором 2+ биће ретестирани методом хромогене *in situ* хибридизације (engl. *Chromogenic in situ hybridization*, CISH). За контролу квалитета имунохистохемијске обраде ER и PR користиће се ”унутрашња” контрола, односно, нормално дуктално ткиво дојке. За адекватност бојења антителијела HER2 биће коришћена ”спољња” контрола претходно тестираног тумора дојке са високим нивоом позитивности.

Ki 67 скор се дефинише као проценат позитивно обојених једара туморских ћелија у испитиваним пољима. Позитивност се дефинише као било које смеђе бојење једра туморске ћелије, а негативност када су туморске ћелије само плаво обојене. Ki 67 скор се добија када се све туморске ћелије које су позитивне подјеле са укупно избројаним туморским ћелијама помножено са 100.

PD-1L статус биће процјењиван на туморским ћелијама, а вриједност ће бити изражена као проценат у односу на све туморске ћелије. Туморске ћелије ће бити окарактерисане као PD-1L позитивне уколико је детектовани интензитет бојења био присутан код $\geq 1\%$ ћелија.

Изолација геномске ДНК из пуне крви и амплификација ДНК фрагмената (техника

ланчане полимеризације, PCR)

Након осмочасовног гладовања, током ноћи, узорци крви ће бити узети у један вакутајнер који садржи етилендиаминтетрасирћетну киселину (EDTA) и заледити у замрзивачу на температури од -80°C у сврху одређивања генотипа. Геномска деоксирибонуклеинска киселина (ДНК) ће бити изолована из 200 μl пуне крви кориштењем комерцијалног кита за изолацију ДНК.

Заједнички алели PD-1L гена ће бити амплифицирани техником ланчане полимеризације (engl. *polymerase chain reaction*, PCR), тако да ће у финалној реакцији волумен сваког узорка бити око 25 милилитара. Концентрација сваког прајмера у финалној реакцији биће 0,5 mM. Техника PCR-а укључиваће иницијалну денатурацију током 5 минута на 95°C , што ће бити праћено са 30 циклуса денатурације на 90°C током 30 секунди, екстензиону фазу на 72°C током 20 секунди, и финалну елонгацију на 72°C током 10 минута. Амплификација ће бити потврђена 1% агарозном гел електрофорезом бојеном са етидијум бромидом. Након потврде амплификације, 10 милилитара сваког узорка амплифициране ДНК ће бити дигестован на 37°C током 1 сата примјеном рестрикционих ензима. Дигестовани производи ће затим бити визуелизовани бојењем етидијум бромидом 4% агарозног гела. Након тога ће се идентификовати поменути генотипови на основу њиховог присуства или одсуства.

Генетске анализе техником ланчане полимеризације биће рађене у Научном институту за ветеринарство Србије, на апарату Step one plus PCR, Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific.

Неoadјувантна хемиотерапија

Након патохистолошке потврде и имунохистохемијског профилирања карцинома дојке, као и метастатске обраде гдје је доказан M0 стадијум болести пацијенткињама ће бити ординирана неoadјувантна хемиотерапија. Све пацијенткиње ће добити AC (доксорубицин 50 mg/kg + циклофосфамид 600 mg/kg) протокол од 4 циклуса, потом 4 циклуса доцетаксела (доцетаксел 75 mg/kg). Пацијенткињама у категорији HER2 позитивних карцинома дојке неoadјувантној терапији са доцетакселом додаваће се трастузумаб у почетној дози 8 mg/kg, а потом 6 mg/kg. Неoadјувантна хемиотерапија биће ординирана у размацима од 21 дан. Прије ординирања сваког циклуса НАТ-а биће рађени лаб.налази (комплетна крвна слика, уреа, креатинин), ултразвучна сонографија срца прије започињања НАТ-а и прије сваког циклуса електрокардиографија. Такође,

прије сваког циклуса НАТ-а биће рађен клинички преглед пацијенткиња, посебно манулени преглед дојки.

Након завршетка НАТ-а у тајању од 8 циклуса пацијенткиње ће бити подвргнуте оперативном захвату (радикална или поштедна мастектомија). Патохистолошки извјештај садржаваће величину тумора (yT), статус аксиларних лимфних чворова (yN), лимфну (L), васкуларну (V) и перинеуралну инвазију (PN), као и статус ресекционих маргина (R).

Регресиони статус тумора биће одређиван према Miller-Payne критеријумима (36) гдје ће бити поређена целуларност на биопсијском материјалу прије терапије и на ресецираном тумору након НАТ: градус 1 (нема редукције тумора), градус 2 (минимални губитак туморских ћелија, али је проценат туморских ћелија и даље висок, губитак туморских ћелија мање од 30%), градус 3 (редукција туморских ћелија од 30 % до 90%), градус 4 (постоје туморске ћелије у групама или појединачне, губитак туморских ћелија већи од 90%), градус 5 (не постоје туморске ћелије постоји само фибро-еластична строма која може садржавати макрофаге, DCIS може бити присутан).

У истраживању биће урађена анализа регресије тумора (pCR) према величини тумора, статусу лимфних чворова, статусу хормонских рецептора (ER и PR), HER2 статусу и Ki 67.

12. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекивани резултати истраживања су да HER2 позитивни и троструко негативни карциноми дојке постижу бољи комплетни патолошки одговор на неoadјувантну хемиотерапију у односу на луминал А и луминал Б карциноме дојке. Стандардни молекуларни подтипови са комплетним патолошким одговором на неoadјувантну терапију имају чешће полиморфизме rs2890658 и rs4143815 у PD-1L гену и већу експресију PD-1L у туморским ћелијама. Полиморфизам PD-1L гена и степен експресије PD-1L у туморским ћелијама имају предиктивни и прогностички значај у постизању комплетног патолошког одговора након неoadјувантне терапије код различитих молекуларних подтипова карцинома дојке.

13. Процјена потребног времена израде дисертације, мјесто истраживања

Истраживање ће бити спроведено као ретроспективно-проспективна кохортна студија у Универзитетској болници у Фочи, Клиника за Онкологију и КЦ РС Бања Лука Клиника за Онкологију. Имунохистохемијска испитивања туморског ткива биће спроведена у

Институту за плућне болести Војводине – Сремска Каменица, у лабораторији за патолошко-анатомску и молекуларну дијагностику. Процјењено вријеме за израду докторске дисертације је око 12 мјесеци.

ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ³

1. Име наставника предложеног за ментора, звање, институција у којој је стекао највише звање, ужа научна област

- Проф.др. Зденка Гојковић, ванредни професор, ужа научна област Онкологија, Медицински факултет Баља Лука, ментор;

2. Најмање 5 научних радова – библиографских јединица које се односе на тему докторске дисертације(за ментора)⁴,

1. Dukić N, **Gojković Z**, Vladičić-Mašić J, Mašić S, Lalović N, Popović S. Adjuvant application of trastuzumab in HER2 positive breast cancer and impact on time to relapse. Arch Oncol 2020; 26(1):10-15.
2. 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. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* ISSN: 1840-4812 (Online).
3. Dukić N, **Gojković Z**, Lalović N, Vladičić- Mašić J, Jokanović D, Mašić S, PopovićS, Čančar O. Neoadjuvantna terapija HER2 pozitivnog karcinoma dojke. *Biomedicinska istraživanja* 2019; 10(1):83-90.
4. Multicentrična, randomizirana, placebo kontrolisana studija faze III atezolizumaba (anti-PD-L1 antitijelo) u kombinaciji sa nab-paklitakselom u poređenju sa placebom sa nab-paklitakselom za pacijente sa prethodno neliječenim, metastatskim, trostruko negativnim karcinomom dojke“, Protokol Br WO29522, započeta 2016. godine, završena, glavni ispitivač.
5. „Dvostruko slijepa, placebom kontrolisana, randomizirana studija, faze III, tesalisiba plus fulvestrant u odnosu na placebo plus fulvestrant kod žena u posmenopauzi, sa lokalno uznapredovalim ili meastatskim karcinomom dojke koji je pozitivan na receptor estrogen i negativan na HER2, kod kojih je došlo do ponovne pojave ili progresije

³Састав комисије са назнаком имена и презимена ментора и осталихчланова комисије, звања, назив научне и уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета/ установе у којој је члан комисије запослен. Чланови комисије који нису у радном односу на Универзитета у Источном Сарајеву и не држе наставу по било коме основу на универзитету, достављају фотокопију свога избора у звање, научну, односно ужу научну област.

⁴Ментор има објављене радове (најмање 5) из научне области из које се ради докторат.Достављају се фотокопије радова.

bolesti, tokom ili nakon terapije inhibitorima aromataze“, Protokol Br GO29058, započeta 2016. godine, glavni ispitivač, završena 2017. godine.

6. „Randomizirano, multicentrično, otvoreno ispitivanje, faza III, u kojem se porede trastuzumab plus pertuzumab plus taksan nakon antraciklina versus trastuzumabemtansine plus pertuzumab nakon antraciklina kao adjuvantna terapija kod pacijenata sa operabilnim HER2 pozitivnim primarnim karcinomom dojke“, Protokol Br BO28407, započeta 2018. godine, završena 2021, glavni ispitivač.
7. „Randomizirana, otvorena, multicentrična studija faze III za procijenu djelotvornosti i sigurnosti adjuvantne primjene giredestranta u usporedbi sa adjuvantnom endokrinom monoterapijom po izboru lijekara u pacijenata sa HER2 – negativni ranim rakom dojke pozitivnim na estrogenske receptore“, Protokol Br GO42784, započeta 2021. godine, glavni ispitivač.
8. Gojković Z. i saradnici: „Savremeni stavovi u dijagnostici i liječenju karcinoma dojki“. Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, 2021.
9. Trokić D, Marošević G, Simeunović V, Lekić S, Babić B, Gojković Z. High Ki67 as negative predictor for response to concurrent radiotherapy plus capecitabine in chemo-resistant advanced breast cancer. *J BUON* 2021;26(2): 465-473.

1. Имена осталих чланова комисије, звања, институције у којој су стекли највиша звања и ужа научна област

- Доц.др. Ненад Лаловић, доцент, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, коментор, предсједник комисије;
- Доц.др. Јелена Владичић-Машић, ужа научна област Онкологија, Медицински факултет Фоча, члан Комисије;
- Доц.др. Драгана Соколовић, ужа научна област Фармакологија и фармација, Медицински факултет Фоча, члан Комисије;
- Проф.др Мирјана Ћук, ужа научна област Патологија, Медицински факултет Фоча, члан Комисија ;

4. Најмање 3 научна рада - библиографске јединице које се односе на тему докторске дисертације(за чланове комисије) ⁵

Доц. Др. Ненад Лаловић:

1. 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, Bešliagić V, Babić B, Pašić A, Ramić A, Mikić D, Guzin Z, Karan D, Buhovac T, Miletić D, Šečić S, Đozić 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. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* ISSN: 1840-4812 (Online).

⁵ Чланови комисије достављају фотокопије радова.

2. Dukić N, Gojković Z, Vladičić-Mašić J, Mašić S, **Lalović N**, Popović S. Adjuvant application of trastuzumab in HER2 positive breast cancer and impact on time to relapse. *Arch Oncol* 2020; 26(1):10-15.
3. Vladičić Mašić J, Dukić N, **Lalović N**, Popović S. Sistemska terapija dualnom blokadom trastuzumabom i pertuzumabom, HER2 pozitivnog karcinoma dojke – prikaz slučaja. *Anali Kancerološke sekcije SLD. Zbornik apstrakata 2019.*
4. **Lalović N**, Čančar O, Dukić N, Mašić J, Popović M, Radanović S. Status limfnih čvorova aksile nakon neoadjuvantne hemioterapije kod pacijentkinja operisanih zbog karcinoma dojke. *Anali Kancerološke sekcije SLD. Zbornik apstrakata 2019.*

Доц.др. Јелена Владичић Машић:

1. **Vladičić Mašić J**, Dukić N, Lalović N, Popović S. Sistemska terapija dualnom blokadom trastuzumabom i pertuzumabom, HER2 pozitivnog karcinoma dojke – prikaz slučaja. *Anali Kancerološke sekcije SLD. Zbornik apstrakata 2019.*
2. Lalović N, Čančar O, Dukić N, **Mašić J**, Popović M, Radanović S. Status limfnih čvorova aksile nakon neoadjuvantne hemioterapije kod pacijentkinja operisanih zbog karcinoma dojke. *Anali Kancerološke sekcije SLD. Zbornik apstrakata 2019.*
3. Dukić N, Gojković Z, **Vladičić-Mašić J**, Mašić S, Lalović N, Popović S. Adjuvant application of trastuzumab in HER2 positive breast cancer and impact on time to relapse. *Arch Oncol* 2020; 26(1):10-15.

4. 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, Đozić 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. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* ISSN: 1840-4812 (Online).

Доц.Др. Драгана Соколовић:

1. **D.Sokolovic**, D.Drakul, Z. Oreščanin-Dušić, N.Tatalović, M.Pecelj, S.Milovanović and D.Bлагојевић The role of potassium channels and calcium in the relaxation mechanism of magnesium sulfate on the isolated rat uterus. *Article in Archives of Biological Sciences* · 2019;71(1):5-11
2. Dukić N, Gojković Z, Lalović N, Vladičić- Mašić J, **Jokanović D**, Mašić S, Popović S, Čančar O. Neoadjuvantna terapija HER2 pozitivnog karcinoma dojke. *Biomedicinska istraživanja* 2019; 10(1):83-90.
3. **Dragana Sokolovic**¹, Dragana Drakul¹, Duško Blagojević², Radoš S. Milovanović³, Zorana Oreščanin-Dušić², Milan Kulić¹, Milica Pecelj^{4,5,6}, Milovanović R. Slobodan¹. Uloga kalijumskih kanala i kalcijuma u relaksatnom efektu minoksidila na izolovanom uterusu pacova. 14.kongres farmakologa Srbije i 4.kongres kliničke farmakologije Srbije Novi Sad 18-21septembra 2019.
4. Drakul D¹, Kulić M¹, **Sokolović D**¹, Milovanović RS², Blagojević D³, Oreščanin-Dušić Z³, Tasić S⁴, Ilić Đ⁵, Pecelj M^{6,7,8}, Milovanović SR¹. Spazmolitička aktivnost biljke vrijesak. 14.kongres farmakologa Srbije i 4.kongres kliničke farmakologije Srbije Novi Sad 18-21septembra 2019.
5. **Sokolović D**, Drakul D, Oreščanin-Dušić Z, Tatalović N, Pecelj M, Milovanović S, Blagojević D. The role of potassium channels in the relaxation mechanism of magnesium sulfate on the isolated rat uterus and calcium. *Archives of Biological Sciences* 2018, DOI 10.2298/ABS180615031S;

Проф.др. Мирјана Ћук:

1. **Mirjana Cuk**, Radoslav Gajanin, Radmil Maric, Veljko Maric, Svjetlana Todorovic, Milena Vasic, Milanovic . PRIMARY BREAST ANGIOSARCOMA IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH A PICTURE. LIKE KASABACH-MERRITT SYNDROME - CASE REPORT. *Vojnosanit Pregl* 2021; 78(4): 475–478.
2. 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, Đozić 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. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* ISSN: 1840-4812 (Online).
3. **Ćuk M**, Gajanin R, Mališ M, Erić D, Lalović N, Marić H. ZNAČAJ CITOLOGIJE U DIJAGNOSTICI RIJETKIH KARCINOMA DOJKE. *Medicinski pregled*. 2013; LXVI(1-2): 86-91.

ПОДАЦИ О ПРИЈАВЉИВАЊУ-НЕПРИЈАВЉИВАЊУ ТЕЗЕ

1. Изјава⁶ да ли је пријављивана теза под истим називом на другој високошколској институцији

Кандидат др Николина Дукић није пријављивала докторску дисертацију под насловом: „**Предиктивни и прогностички значај полиморфизма у гену PD-1L и експресије PD-1L у ћелијама карцинома дојке у постизању комплетног патолошког одговора након неoadјувантне терапије код различитих молекуларних подтипова карцинома дојке**“ ни у једној другој високошколској институцији.

ЗАКЉУЧАК

Предложена Комисија је анализирао стручне и научне карактеристике кандидата, као и научну заснованост теме за израду докторске дисертације и донијела следећи закључак:

Кандидат, асистент др Николина Дукић, испуњава услове да се може бавити научно-истраживачким радом, а предложена тема у потпуности оправдава све елементе потребене за научно-истраживачки рад, те у складу са тим Комисија предлаже Наставно–научном већу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву да прихвати предлог пројекта докторске дисертације под називом: "**Предиктивни и прогностички значај полиморфизма у гену PD-1L и експресије PD-1L у ћелијама карцинома дојке у постизању комплетног патолошког одговора након неoadјувантне терапије код различитих молекуларних подтипова карцинома дојке**“

⁶ Уз захтјев за пријаву и одобрење теме дужни кандидат доставља потписану изјаву