

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВИЈЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА ФОЧА

Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета Фоча, Универзитета у Источном Сарајеву број: 01-3-165, од 14.06.2022. године именована је Комисија за оцјену и јавну одбрану урађене докторске дисертације кандидата, мр Ален Пилав под насловом: **”Корелација појаве метастаза у интраторакалним лимфним чворовим са степеном интратуморске експресије CD34 и CD105 код немикростаничног карцинома плућа“** у сљедећем саставу:

1. **Академик проф. др Вељко Марић**, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, предсједник комисије;
2. **Проф. др Владимир Јуришић**, ужа научна област патолошка физиологија и онкологија, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија, члан комисије;
3. **Проф.др Мирјана Ћук**, ужа научна област Патологија, Медицински факултет Фоча, члан комисије;
4. **Проф.др Ненад Лаловић**, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, члан комисије;
5. **Доц. др Алма Алихоџић-Пашалић**, ужа научна област хирургија Медицински факултет Сарајево, члан комисије

Комисија је детаљно прегледала и оцијенила докторску дисертацију и подноси Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Фоча Универзитета у Источном Сарајеву сљедећи:

### ИЗВЈЕШТАЈ

#### о оцјени урађене докторске дисертације

<b>1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области</b>
---

Према свим статистичким подацима немикростанични карцином плућа ( <i>Non Small Cell Lung Carcinoma</i> - NSCLC), а и опћенито плућни малигнитет је водећи узрок смрти
---

код пацијената са малигним болестима чинећи готово 25% свих смртних случајева код онколошких болесника. Податак који сликовито говори колико је значајна инциденца рака плућа је тај да сваке године више људи умре од рака плућа него од рака дебелог цријева, дојке и простате заједно. Посматрајући по половима рак плућа је други најчешћи новооткривени малигнитет и код мушкараца и код жена – код мушкараца након рака простате, а код жена након рака дојке. Из овога кратког пресјека инциденце плућног малигнитета види се колико је битно истраживање било којег фактора који би могао помоћи у бољем разумјевању комплетне биологије малигнух тумора плућа, а посебно раста, преживљавања и метастазирања, што би на крају резултирало даљим развоју терапијских смјерница за бољи третман ове опаке болести. Један од основних процеса који је изнимно битан за преживљавање, раст и метастазирање тумора произилази из тога да је за све ове карактеристике малигнух неоплазми неопходан кисик и хранљиве материје а који долазе из сусједних капилара. Међутим, дифузијска удаљеност кисеоника је релативно мала те да би тумор уопште преживљавао и растао потребно је стварање нових крвних судова неоваскуларизацијом која представља процес којим се нови крвни судови формирају од постојећих, слиједећи пролиферацију и миграцију ендотелних ћелија под утицајем више различитих фактора. Да би се разумио прогностички значај ангиогенезе код свих малигнух обољења па тиме и код NSCLC-а есенцијалне су ефикасне методе за њено одређивање и квантификацију, те њену корелацију са различитим параметрима малигнух карактеристика тумора. Примјена имунохистохемијских биомаркера који се обиљежавају са скраћеницом од *"The cluster of differentiation"* (CD) и одговарајућим бројем према номенклатури антигених дијелова ћелије која је успостављена на *"1<sup>st</sup> International Workshop and Conference on Human Leukocyte Differentiation Antigens"* која је одржана у Паризу 1982. године. Када се идентификује нова молекула везана на ћелију додјељује јој се засебан "CD" број, али након што се покаже да се два специфична моноклонска антитијела вежу за новооткривену молекулу. Основни предмет истраживања ове докторске дисертације је анализа корелације експресије биомаркера CD34 и CD105 као одраз квантификације ангиогенезе првенствено са јављањем метастаза NSCLC-а у интраторакалним лимфним чворовим, а затим и са другим параметрима који одражавају малигне карактеристике NSCLC-а. Морфометријски параметри ангиогенезе који су истраживани у овој докторској дисертацији имунохистохемијским анализама су степен експресије биомаркера CD34 и CD105, затим микроваскуларна густина (*"MicroVascular Density"* - MVD) и површна фракција (*"Aerial fraction"* – AF) одређивана помоћу два наведена биомаркера (MVD<sub>CD34</sub>, MVD<sub>CD105</sub>, AF<sub>CD34</sub> и AF<sub>CD105</sub>). Према мишљењу аутора овако квантификована ангиогенеза те њена корелација с метастазирањем у интраторакалне лимфне чворове те појаву васкуларне и плеуралне инвазије може постати један од битних фактора за прогнозу код пацијената са NSCLC-ом, али и значајну смјерницу у даљем истраживању модалитета лијечења овог малигнуг обољења али и осталих врста малигнитета.

## **2. Оцјену да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Кандидат Мр. Ален Пилав анализирајући интратуморску експресију CD34 и CD105 биомаркера ендотелних станица и њену корелацију са појавом метастаза NSCLC-а у интраторакалним лимфним жлијездама добио је оригиналне научне резултате у овој области. Наиме, претрагом релевантних биомедицинских база података нису пронађене студије које су примјеном истог дизајна и методолошког приступа истраживале експресију CD34 и CD105 и свих осталих морфометријских параметара неоваскуларизације и њихову корелацију са примјењеним карактеристикама малигнитета NSCLC-а на овим просторима. И поред тога што се CD34 и CD105 истражује у другим врстама тумора а далеко мање код NSCLC-а, овај рад је оригиналан јер је по први пут урађена оваква анализа користећи податке добивене од пацијената из нашег региона са циљем да се пореде ова два биомаркера заједно са MVD и AF, што до сада није рађено у овом обиму и комбинацији ових података у нашем региону. Наведено је врло важно за праћење пацијената у нашим условима, те стога несумњиво, урађена докторска дисертација представља оригинално научно дјело.

## **3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **Лични подаци**

Ален Пилав је завршио Медицински факултет Универзитета у Сарајеву 1996. године. Радни однос је 1997. године засновао на Институту за васкуларну хирургију КЦУ Сарајево као специјализант Опште хирургије. Од 1999. до данас ради на Клиници за торакалну хирургију КЦУ Сарајево као специјалиста опште хирургије и субспецијалиста торакалне хирургије. Од 2006. до 2016. године радио је на мјесту шефа одјела Интензивна њега са Операционим одјелом и инвазивном дијагностиком Клинике за торакалну хирургију КЦУ Сарајево, а од 2014. до 2016. године је радио и као координатор операционих сала и интензивне његе хируршке дисциплине КЦУС-а. Магистарску тезу под називом "Анализа дијагностичко-терапеутских поступака код пацијената са спонтаним примарним пнеумотораксом" је одбранио на Медицинском Факултету Универзитета у Сарајеву 2012. године. Приједлог пројекта за израду докторске дисертације под називом Корелација појаве метастаза у интраторакалним лимфним чворовим са степеном интратуморске експресије CD34 и CD105 код немикростаничног карцинома плућа одобрен је од стране Сената Универзитета у Источном Сарајеву 2018. године.

Објављени радова кандидата у научној области:

- 1) Alihodžić-Pašalić A, Grbić K, **Pilav A**, Hadžismailović A, Grbić E. Initial treatment of isolated thoracic injuries. *Med Arch.* 2013;67(2):107-10.
- 2) Alihodžić-Pašalić A, Guska S, Čerimagić Z, Hadžismailović A, Pilav I, **Pilav A**. Pectus carinatum, deformatio arcus costarum. KONGRES s međunarodnim sudjelovanjem, 1. Knjiga sažetaka. Sarajevo: Udruženje plastično-rekonstruktivnih i maksilofacijalnih hirurga u Bosni i Hercegovini, 2003: 152 (sažetak).
- 3) Alihodžić-Pašalić A, Guska S, Hadžismailović A, Čerimagić Z, Mušanović S, **Pilav A**, Pilav I. Results of surgical treatment of pulmonary air cysts. CONGRESS OF RESPIRATORY SOCIETY IN BOSNIA AND HERZEGOVINA, 2nd. Congress Book. Sarajevo: Respiratory Society in Bosnia and Herzegovina, 2005: 125(abstract).
- 4) Alihodžić-Pašalić A, Guska S, Hadžismailović A, **Pilav A**, Grbić K. Assessment of initial diagnostic procedures in isolated thoracic injuries. *Medical Journal* (2014) Vol. 20. No I. 38-42
- 5) Alihodžić-Pašalić A, Guska S, Hadžismailović A, **Pilav A**, Pilav I, Mušanović S, Banjanović B, Kadić K. Ubodna rana grudnog koša sa lezijom grudne aorte. *SCRIPTA MEDICA* 2008; 39(1, 1 Suppl.):333-336. [Internet]. Notes: Zbornik radova kongresa "Majski pulmološki dani 2008", Jahorina, Republika Srpska, BiH, 22.-24.maj 2008.
- 6) Alihodžić-Pašalić A, Guska S, **Pilav A**, Grbić K. COMPARISON OF EFFICIENCY OF PLEURODESIS WITH DIFFERENT SCLEROSANTS THROUGH PLEURAL CATHETER. October 2013, *Medical Journal*; Oct-Dec 2013, Vol. 19 Issue 4, p302
- 7) Alihodžić-Pašalić A, Marić V, Hadžismailović A, **Pilav A**, Grbić K. Comparison of Efficiency of Pleurodesis Between Video Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) and Standard Thoracostomy. *Acta Informatica Medica* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jun 20];26(3):185. Available from: /pmc/articles/PMC6195412/
- 8) Grbić K, Guska S, Alihodžić-Pašalić A, **Pilav A**, Krupić F. APPEARANCE OF METASTASES IN PRESENCE OF PERITUMORAL LYMPHOVASCULAR INFILTRATION AT LUNG CANCER. *Medical Journal* 2014; Vol. 20, No. 1, 13-16
- 9) Grbić K, Guska S, Hadžismailović A, Alihodžić-Pašalić A, **Pilav A**, Grbić E. PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NONMICROCELLULAR LUNG CANCER PATIENTS SURGICALLY TREATED AT THE CLINIC FOR THORACIC SURGERY CLINICAL CENTER UNIVERSITY OF SARAJEVO. July 2013. *Medical Journal*. Jul-sep. 2013, Vol. 19 Issue 3, p197
- 10) Grbić K, Hadžismailović A, Guska S, Alihodžić-Pašalić A, **Pilav A**, Grbić E, Kadić K. FREQUENCY OF REGIONAL LYMPHONODULAR INVASION IN DEPENDENCY OF LOCALIZATION OF NON-MICROCELLULAR LUNG CANCER. *Časopis udruženja pulmologa Republike Srpske* – 2013; 3 (1-2): 21-24
- 11) Guska S, Čerimagić Z, **Pilav A**. Definisani radiološki nalaz standardne radiografije pluća, starosna dob i pušenje kao riziko-faktori maligniteta kod solitarnih plućnih nodusa. *MED ŽURNAL* 2003; 9(2):152-159.
- 12) Guska S, Čerimagić Z, **Pilav A**. Radiological appearance, age and smoking as the risk factors for malignancy in solitary pulmonary nodules. CONGRESS OF RESPIRATORY SOCIETY IN BOSNIA AND HERZEGOVINA, 2nd. Congress Book. Sarajevo: Respiratory Society in B&HaHerzegovina, 2005: 159 (abstract).
- 13) Guska S, **Pilav A**, Banjanović B, Mušanović S. Primary Surgical Repair of Traumatic

Rupture of the Bronchus Intermedius in Closed Chest Trauma. SCRIPTA MEDICA 2008; 39(1, 1 Suppl.):227- 31. Notes: Zbornik radova kongresa "Majski pulmološki dani 2008", Jahorina, Republika Srpska, BiH, 22.-24.maj 2008.

- 14) Guska S, **Pilav A**, Banjanović B. Primary surgical repair of traumatic ruptured bronchus in closed chest trauma. Hecker Erich, ed. JAHRESTAGUNG DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR THORAXCHIRURGIE, 17.: Wissenschaft und Ökonomie - Benchmarking in der Thoraxchirurgie: Programm- Abstracts. Bremen: Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT), 2008: 66-7 (H-3.1). Notes: www.tc2008.de
- 15) Guska S, **Pilav A**, Ćerimagić Z, Hadžismailović A, Pilav I. Surgical treatment of pulmonary hydatid cysts in children. JAHRESTAGUNG DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR THORAXCHIRURGIE, 13. Tagungsprogramm und Abstracts. Heilderberg: SIIC, 2004: 56(abstract)
- 16) Guska S, **Pilav A**, Hadžismailović A. Surgical diagnosis and therapy in patients with mediastinal space - occupying lesions - 20 years experience. JAHRESTAGUNG DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR THORAXCHIRURGIE Berlin , 14. Tagungsprogramm und Abstracts. Berlin: SIIC, 2005: abstract.
- 17) Guska S, **Pilav A**, Pilav I, Hadžismailović A. Surgical treatment of 183 cases of primary tumor and cyst of the mediastinum. CONGRESS OF RESPIRATORY SOCIETY IN B&H, 2nd. Congress Book. Sarajevo: Respiratory Society in Bosnia and Herzegovina, 2005: 130-1 (abstract).
- 18) Guska S, **Pilav A**, Pilav I. Analysis of surgical approaches to diagnosis and therapy of solitary pulmonary nodules. CONGRESS OF RESPIRATORY SOCIETY IN BOSNIA AND HERZEGOVINA, 2nd. Congress Book. Sarajevo: Respiratory Society in Bosnia and Herzegovina, 2005:158-9.
- 19) Hadžismailović A, Grbić K, **Pilav A**, Alihodžić-Pašalić A. KOMBINIRANI MODALITETI LIJEČENJA NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA – NAŠA ISKUSTVA, Respiratio 2017; 7 (1-2): 19-23
- 20) Hadžismailović A, Grbić K, **Pilav A**, Alihodžić-Pašalić A, Lovre V. Oncological-Surgical Treatment in Inoperable and Border Operable Nonmicrocellular Lung Cancer. Scripta Medica May2014, Vol. 45 Issue 1, p10.
- 21) Hadžismailović A, Guska S, Ćerimagić Z, Mušanović S, Alihodžić-Pašalić A, **Pilav A**, Pilav I. Hirurški tretman karcinoma pluća. KONGRES HIRURGA/KIRURGA FEDERACIJE BOSNE I HERCEGOVINE S MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM, 1. Zbornik sažetaka = FIRST CONGRESS OF SURGERY OF FEDERATION OF BOSNIA AND HERZEGOVINA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION. Sarajevo: Institut za naučnoistraživački rad i razvoj KCUS, 2006: 95(apstrakt).
- 22) Hadžismailović A, Guska S, Ćerimagić Z, Mušanović S, Alihodžić-Pašalić A, **Pilav A**, Pilav I. The significance of explorative thoracotomy and mediastinotomy in diseases without definitive diagnosis in thoracic surgery. CONGRESS OF RESPIRATORY SOCIETY IN BOSNIA AND HERZEGOVINA, 2nd. Congress Book. Sarajevo: Respiratory Society in Bosnia and Herzegovina, 2005: 134 (abstract).
- 23) Hadžismailović A, **Pilav A**. Evaluation of the Preoperative Stage and Operative Findings in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. BOSN J BASIC MED SCI 2007; 7 (3):239-244.
- 24) Hadžismailović A, **Pilav A**. Pleural Drainage and Its Role in Management of the Isolated Penetrating Chest Injuries During the War Time in Sarajevo, 1992.-1995.

BOSN J BASIC MED SCI 2007; 7(2):150-154.

- 25) Ibralić M, Bešlić Š, Dalagija F, Vrcić D, Čerimagić Z, **Pilav A**, Karović J, Dilić S, Huković F. A diagnostic approach in case of hydatid cyst. CONGRESS OF RESPIRATORY SOCIETY IN BOSNIA AND HERZEGOVINA, 2nd. Congress Book. Sarajevo: Respiratory Society in Bosnia and Herzegovina, 2005: 134 (abstract).
- 26) Mušanović S, Guska S, Hadžismailović A, Alihodžić-Pašalić A, Pilav I, **Pilav A**, Banjanović B, Kadić K. Penetrantna povreda toraksa - SMT in situ. SCRIPTA MEDICA 2008; 39(1, 1 Suppl.):37-41. Notes: Zbornik radova kongresa "Majski pulmološki dani 2008", Jahorina, Republika Srpska, BiH, 22.-24.maj 2008.
- 27) **Pilav A**, Čerimagić Z, Hadžismailović A, Guska S, Pilav I, Alihodžić-Pašalić A. Pectus excavatum - Ravitchevmetoda. KONGRESsmeđunarodnimsudjelovanjem,1.Knjigasažetaka.Sarajevo: Udruženje plastično-rekonstruktivnih i maksilofacijalnih hirurga u BiH, 2003: 154 (apstrakt).
- 28) **Pilav A**, Guska S, Čerimagić Z, Hadžismailović A, Mušanović S, Alihodžić-Pašalić A, Pilav I. Surgical treatment of spontaneous pneumothorax. CONGRESS OF RESPIRATORY SOCIETY IN BOSNIA AND HERZEGOVINA, 2nd. Congress Book. Sarajevo: Respiratory Society in Bosnia and Herzegovina, 2005: 143-4 (apstrakt).
- 29) **Pilav A**, Guska S, Hadžismailović A, Alihodžić-Pašalić A, Pilav I, Mušanović S, Banjanović B. VATS (Video Assisted Thoracic Surgery) kao dijagnostička i terapijska procedura - iskustva Klinike za torakalnu hirurgiju juli 2007 - januar 2008. godine. SCRIPTA MEDICA 2008; 39(1, 1 Suppl.):243-248. Notes: Zbornik radova kongresa "Majski pulmološki dani 2008", Jahorina, Republika Srpska, BiH, 22.-24.maj 2008.
- 30) **Pilav A**, Hadžismailović A, Guska S, Čerimagić Z, Mušanović S, Alihodžić-Pašalić A, Pilav I. Hirurški tretman spontanog pneumotoraksa. KONGRES HIRURGA/KIRURGA FEDERACIJE BOSNE I HERCEGOVINE S MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM, 1. Zbornik sažetaka = FIRST CONGRESS OF SURGERY OF FEDERATION OF BOSNIA AND HERZEGOVINA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION . Sarajevo: Institut za naučnoistraživački rad i razvoj KCUS, 2006: 95(apstrakt).
- 31) **Pilav A**. Thoracoscopy (VATS - Video Assisted Thoracic Syrgery) ASA Diagnostic and Therapeutic Procedure in Modern Thoracic Surgery . ACTA INFORM MED 2007; 15(4):222-224.
- 32) Pilav I, Alihodzic-Pasalic A, Musanovic S, Hadzismailovic A, **Pilav A**, Kadic K, et al. Effects of Neoadjuvant Therapy After the Initial Assessment of Operability in Patients with Borderline Operable and Inoperable Stage IIIA Non-small Lung Cancer. Medical Archives [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Jun 20];74(5):350. Available from: /pmc/articles/PMC7780786/
- 33) Pilav I, Čustović O, Horman-Leventa A, Alihodžić-Pašalić A, Mušanović S, **Pilav A**, et al. Acute descending necrotizing mediastinitis as a complication of the retropharyngeal abscess caused by anaerobes. Journal of Health Sciences [Internet]. 2020 Dec 30 [cited 2022 Jun 20];10(3):248–52. Available from: <https://www.jhsci.ba/ojs/index.php/jhsci/article/view/1041>
- 34) Pilav I, Guska S, Čerimagić Z, Hadžismailović A, Mušanović S, Alihodžić-Pašalić A, **Pilav A**. Surgical treatment of pleural empyema. CONGRESS OF RESPIRATORY SOCIETY IN BOSNIA AND HERZEGOVINA, 2nd. Congress Book. Sarajevo:

Respiratory Society in Bosnia and Herzegovina, 2005: 144 (abstract).

- 35) Selimović A, Klepetko W, Schweiger T, Hoetzenecker K, Mujičić E, Mesihović-Dinarević S, Guska S, **Pilav A**, Rekić A, Kačamaković H, Moro M, Kudumović A, Kudumović M, Katica A. Intubation with flexible bronchoscope and surgical resection of a post-tracheostomy stenosis. HealthMED - Journal of Society for development in new net environment in B&H 2015, Volume 9, Number 3: 127-131
- 36) Selimović A, Hasanbegović E, Mujičić E, Milišić S, Haxhija E, Karavdić K, **Pilav A.**, Video-assisted thoracoscopic lobectomy for congenital cystic adenomatoid malformations. Med Glas (Zenica). 2017 Feb 1;14(1):111-116. doi: 10.17392/889-16.

#### **4. Оцјену о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему (по поглављима)<sup>1</sup>**

Докторска дисертација садржи 8 поглавља: увод, хипотезе, циљеви истраживања, испитаници и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. Дисертација је написана је на 112 страница, латиничним писмом и садржи 44 табеле, 12 графикона и 8 илустрација.

##### **Увод:**

Увод је подијелен на девет потпоглавља у којима је на систематичан и јасан начин предочена епидемиолошка важност NSCLC-а; етиопатогенеза и специфичности плућне канцерогенезе; предочена је рецентна подјела тумора плућа; објашњени принцип и важност имунохистохемијских анализа у испитивању и прогнози свих малигних обољења са акцентом на NSCLC; јасно је дефинисан процес неоваскуларизације и њен значај у расту, преживљавању и метастазирању малигних тумора; објашњена је биологија и начин подјеле те значај и мјесто примјене различитих биомаркера а посебно антиендотелних антителијела CD34 и CD105; јасно је дефинисана ТНМ класификација на основу важеће међународно признате 8. ревизије уз децидно обрађена сва три дескриптора; дефинисана је лимфоваскуларна инвазија и инвазија плеуре те степен диференцираности/зрелости тумора; презентирају се примјењени дијапазон хируршког третмана NSCLC-а.

##### **Циљеви истраживања:**

Циљеви истраживања су јасно и прецизно формулисани у складу са одобреном пријавом теме докторке дисертације, а односе се на одређивање експресије, микроваскуларне густине и површне фракције на препаратима имунохистохемијски

---

<sup>1</sup> Испуњеност обима и квалитета у односу на пријављену тему, нарочито, треба да садржи: аналитички и системски прилаз у оцјењивању истраживачког постављеног предмета, циља и задатака у истраживању; испуњеност научног прилазу доказивања тврдњи или претпоставки у хипотезама, са обрадом података

анализираним помоћу биомаркера CD34 и CD105 уз одређивање корелације првенствено са метастазама у интраторакалним лимфним жлијездама, а затим и са свим осталим клиничко-патолошким карактеристикама NSCLC-а. Коначни циљ је одређивање предиктивне способности наведених морфометријских параметара неоваскуларизације помоћу CD34 и CD105, те одредити да ли постоји разлика у предиктивном значају MVD и AF одређиваних помоћу антителијела CD34 и CD105.

### **Радна хипотеза:**

Представљена је јасно дефинисана радна хипотеза у складу са одобреном у пријави теме докторске дисертације.

### **Испитаници и методе:**

У складу са постављеним циљевима студија је дизајнирана као базично научна студија пресека у којој је испитивање обављено на 120 пацијената који су због NSCLC-а подвргнути хируршком третману, а њихови хистопатолошки препарати су додатно имунохистохемијски анализирани помоћу биомаркера CD34 и CD105. У поглављу испитаници и методе аутор прецизно објашњава критеријуме за укључивање и искључивање из студије те све методе имунохистохемијских анализа које су кориштене за квантификацију неоангиогенезе. Објашњене су све статистичке методе и примјењене статистичке анализе. Све методе кориштене у студији су детаљно описане и засноване на савременим научним принципима истраживања у овој области и у складу је са одобреном пријавом докторске тезе.

### **Резултати истраживања:**

Резултати истраживања су јасно приказани у виду табела и графикана. Сви резултати су правилно анализирани стандардним статистичким методама обраде података, уз коришћење непараметријских статистичких тестова и то *Mann-Whitney* и *Kruskal-Wallis*, те примјеном бинарне и мултиноминалне логистичке регресије. Сви резултати су адекватно и јасно интерпретирани.

### **Дискусија:**

У дискусији су добивени резултати јасно објашњени и анализирани те компарирани у односу на студије које су третирале предметну област, уз навођење могућих објашњења евентуално различитих резултата ове дисертације у односу на резултате других доступних испитивања. Такође, у дискусији је дат осврт на клиничку примјену и значајност добивених резултата истраживања, што је веома важно због актуелности теме. Резултати овога истраживања помажу у разумјевању експресије биомаркера CD34 и CD105 као квантификације неоваскуларизације у корелацији првенствено са метастазирањем NSCLC-а у интраторакалне лимфне чворове, али и са осталим клиничко-патолошким карактеристикама NSCLC-а, што може у будућности бити један од показатеља у ком смјеру треба да иду сљедеће класификације тумора плућа и даља истраживања третмана NSCLC-а.



### **Закључци:**

Закључци докторске тезе су прецизно формулисани и представљају јасне и концизне одговоре на постављене циљеве истраживања.

### **Литература:**

У поглављу литература цитирано је 228 литературних навода који су наведени и у тексту дисертације. Коришћена литература је адекватна по обиму, садржају, релевантности и рецентности.

## **5. Научни резултати докторске дисертације**

Резултати у оквиру докторске дисертације „Корелација појаве метастаза у интраторакалним лимфним чворовим са степеном интратуморске експресије CD34 и CD105 код немикростаничног карцинома плућа“, каднидата мр Алена Пилава указују да постоји статистички сигнификантна разлика у вриједности  $AF_{CD105}$  код пацијената са метастазама захваћеним лимфним жлијездама Н2 локализације у односу на Н0 (непостојање метастаза у интраторакалне лимфне чворове) и Н1 локализације. Стога је закључено да ће мања вриједност  $AF_{CD105}$  предвиђати већу вјероватноћу јављања метастаза у Н1 лимфним чворовима или да се уопште неће јавити метастаза у интраторакалним лимфним чворовима, те да  $AF_{CD105}$  представља добар предиктор метастазирања у Н2 интраторакалне лимфне чворове. При појави васкуларне инвазије нису нађене битне статистичке разлике између вриједности  $MVD_{CD34}$ ,  $MVD_{CD105}$ ,  $AF_{CD34}$  и  $AF_{CD105}$ , али резултати бинарне логистичке регресије су показали да су  $AF_{CD34}$ ,  $MVD_{CD105}$ , и  $AF_{CD105}$  добри предиктори за јављање васкуларне инвазије код пацијената са NSCLC-ом. Код пацијената са инфилтрацијом плеуре су нађене статистички значајне мање вриједности  $MVD_{CD34}$ . Резултати бинарне логистичке регресије су показали да је  $MVD_{CD34}$  добар предиктор јављања инфилтрације плеуре код пацијената са NSCLC-ом, и да за 14% постоји већа вјероватноћа да се неће јавити инфилтрација плеуре код пацијената са већом вриједношћу  $MVD_{CD34}$ .

На основу добивених резултата закључено је да  $AF_{CD105}$  представља добар предиктор јављања метастаза у интраторакалне лимфне чворове, а у компарацији између CD34 и CD105 маркер CD105 представља бољи предиктор јављања метастаза у интраторакалне лимфоноде. Такође је закључено да  $MVD_{CD105}$ ,  $AF_{CD105}$  и  $AF_{CD34}$  представљају добар предиктор за појаву васкуларне инвазије а у компарацији ова два биомаркера CD105 се показао бољи предиктор за појаву васкуларне инвазије.

## **6. Примјењивост и корисност резултата у теорији и пракси<sup>2</sup>**

Истраживање у оквиру ове докторске дисертације обезбиједило је резултате који су показали да је употребом квантификације неоваскуларизације примјеном имунохистохемијских анализа помоћу одређених антиендотелних биомаркера првенствено CD105 - који се показао као бољи предиктор могуће предвидјети појаву метастаза у интраторакалним лимфним чворовима посебно Н2 локализације.

Посебан допринос ове студије науци и медицинској пракси се огледа у закључку да се CD105 показао и као бољи предиктор и за појаву васкуларне инвазије поред појаве метастаза у интраторакалним лимфним жлијездама у односу на CD34, а који се показао као бољи предиктор за инфилтрацију плеуре, из чега се изводи закључак да би се при имунохистохемијским анализама NSCLC-а требало више користити и CD105 антитијело поред мање специфичног CD34. Такође, ова дисертација је показала да би се требало радити на даљем истраживању имунохистохемијских анализа користећи CD105 али и тражењу још специфичнијег антитијела које би могло бити још бољи предиктор у третману NSCLC-а

## **7. Начин презентовања резултата научној јавности<sup>3</sup>**

Резултати из докторске дисертације су припремљени за објављивање у истакнутим међународним часописима, као и за представљање на националним и интернационалним конгресима, те ће Мр сци. мед. Ален Пилав резултате свога истраживања објавити у научним часописима и приказати на конгресима и научним скуповима из области торакалне хирургије, онкологије и патологије.

## **8. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ<sup>4</sup>**

На основу детаљне анализе докторске дисертације под називом „Корелација појаве метастаза у интраторакалним лимфним чворовим са степеном интратуморске експресије CD34 и CD105 код немикростаничног карцинома плућа“, комисија је једногласно закључила да је кандидат изабрао актуелну и оригиналну тему истраживања, коју је спровео поштујући све принципе научног рада и користећи

---

<sup>2</sup> Истаћи посебно примјењивост и корисност у односу на постојећа решења теорије и праксе

<sup>3</sup> Наводе се радови докторанта у зборницима и часописима у којима су објављени ( истраживачки проблеми и резултати предмета истраживања докторске дисертације)

<sup>4</sup> У закључку се, поред осталог, наводи и назив квалификације коју докторант стиче одбраном тезе

савремене методе испитивања и анализе резултата. Добивени резултати представљају допринос савременој медицинској науци, посебно у области торакалне хирургије, али и онкологије те патологије посебно у сегменту имунохистохемијских анализа.

На основу наведеног, Комисија једногласно са задовољством предлаже Научно-наставном вијећу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву да усвоји Извјештај Комисије о урађеној докторској дисертацији те да одобри јавну одбрану докторске дисертације Мр. сц. мед. Алена Пилава, којом ће стећи звање доктора медицинских наука.

Мјесто: Фоча

Датум: 22.06.2022. године

1. **Академик проф. др Вељко Марић**, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, предсједник комисије

---

2. **Проф. др Владимир Јуришић**, ужа научна област патолошка физиологија и онкологија, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија, члан комисије;

---

3. **Проф. др Мирјана Ћук**, ужа научна област Патологија, Медицински факултет Фоча, члан комисије;

---

4. **Проф. др Ненад Лаловић**, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, члан комисије;

---

5. **Доц. др Алма Алихоџић Пашалић**, ужа научна област хирургија Медицински факултет Сарајево, члан комисије;

---

Издвојено мишљење<sup>5</sup>:

1. \_\_\_\_\_, у звању \_\_\_\_\_ (НО \_\_\_\_\_, УНО  
\_\_\_\_\_, Универзитет \_\_\_\_\_,

Факултет \_\_\_\_\_ у \_\_\_\_\_, члан Комисије;

---

<sup>5</sup> Чланови комисије који се не слажу са мишљењем већине чланова комисије, обавезни су да у извештај унесу издовојено мишљење са образложењем разлога због се не слажу са мишљењем већине чланова комисије (члан комисије који је издвојио мишљење потписује се испод навода о издвојеном мишљењу)