

Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета, Универзитета у Источном Сарајеву, број 01-3-182 од 22.04.2024. године, именована је Комисија за оцјену и одбрану урађене докторске дисертације кандидата Николине Дукић под насловом " Предиктивни и прогностички значај полиморфизма у гену ПД-Л1 и експресије ПД-Л1 у ћелијама карцинома дојке у постизању комплетног патолошког одговора након неoadјуватне терапије код различитих молекуларних подтипова карцинома дојке " (у даљем тексту: Комисија¹) у сљедећем саставу:

1. Доц. Др Јелена Владичић-Машић, доцент, ужа научна област Онкологија, Медицински факултет Фоча, предсједник и члан комисије;
2. Проф. Др Ненад Лаловић, ванредни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, коментор и члан;
3. Проф. др Мирјана Ћук, ванредни професор, ужа научна област Патологија, Медицински факултет Фоча, члан;
4. Проф. др Драгана Соколовић, ванредни професор, ужа научна област Фармакологија са токсикологијом, Медицински факултет Фоча, члан;
5. Проф. др Алма Мекић-Абазовић, ванредни професор, ужа научна област Онкологија, Медицински факултет Зеница, члан.

Комисија прегледала је и оцијенила докторску дисертацију и о томе подноси Наставно-научном вијећу Медицинског факултета, Универзитета у Источном Сарајеву, сљедећи

ИЗВЈЕШТАЈ **о оцјени урађене докторске дисертације**

<p>1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области</p>
<p>Урађена докторска дисертација којом је испитиван степен патолошког одговора различитих молекуларних подтипова карцинома дојке након неoadјуватне терапије зависно од ПД-Л1 експресије и полиморфизма ПД-Л1 гена представља значајно истраживање на подручју карцинома дојке. Наиме, карцином дојке чини преко 25 % малигнитета код женске популације и велики је јавно-здравствени проблем. У овом докторату испитивана је основа за нове модалитете лијечења раног карцинома дојке који би дали боље резултате у смислу смањења вјероватноће поврата болести. Актуелност рада огледа се у чињеници да ПД-Л1 експресија уколико постоји полазна је основа за ординирање имунотерапије атезолизумабом или пембролизумабом, моноклонским антицијелима која су блокатори контролних тачака ПД-1/ПД-Л1 имуног система тзв. имунотерапија, и која су већ дала спектакуларне резултате у лијечењу других врста карцинома као што је аденокарцином плућа, меланом, хепатоцелуларни карцином. До сада је испитивана примјена имунотерапије у подручју троструконегативног карцинома дојке, али примјена атезолизумаба није испитивана код луминал и ХЕР2 позитивних карцинома дојке. Такође, испитивана је основа за ординирање имунотерапије атезолизумабом код раног карцинома дојке, односно, да ли постоји основа за ординирање имунотерапије прије оперативног захвата чиме би се смањио тумор дојке, повећала вјероватноћа поштедних операција дојке и смањила вјероватноћа за поврат болести. Неoadјуватна терапија карцинома дојке последњих година представља откриће у смислу</p>

да се њоме смањује величина карцинома дојке прије оперативног захвата чиме се омогућава вјероватноћа поштедних оперативних захвата, а, такође, резултат неoadјувантне хемиотерапије -комплетан патолошки одговор уколико је постигнут има прогностички значај за вријеме до поврата болести и укупног преживљавања те има прогностички значај како наставити лијечити пацијенткиње са карциномом дојке након оперативног захвата. Овом докторском дисертацијом одговорено је да неoadјувантна терапија код других молекуларних подтипова осим троструко негативног карцином дојке као што је ХЕР2 позитивни карцином дојке има значајну ПД-Л1 експресију односно да би имунотерапија атезолизумабом могла бити примјењена неoadјувантно и код овог молекуларног подтипа. Докторска дисертација је показала да најлошији одговор на неoadјувантну терапију имају луминал А и луминал Б подтипови карцинома дојке, а најбољи одговор са највећом стопом комплетног патолошког одговора ХЕР2 позитивни карциноми дојке. Такође, показано је да је ПД-Л1 експресија највећа код ХЕР2 позитивних и троструконегативних карцинома дојке те да ПД-Л1 експресија корелира са постизањем комплетног патолошког одговора. Када је у питању полиморфизам ПД-Л1 гена ова докторска дисертација је показала да ЦГ генотип корелира са ПД-Л1 експресијом као и постизањем комплетног патолошког одговора.

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

Урађена докторска дисертација представља оригинално научно дело, а кандидат је одабрао оригинални приступ у истраживању. Наиме, испитивање ПД-Л1 експресије која представља основу за примјену имунотерапије и у подручју карцинома дојке врло је актуелно и много студија постоји које су испитивале могућности примјене имунотерапије код карцинома дојке. Међутим, у овој докторској дисертацији испитивана је ПД-Л1 експресија код свих молекуларних подтипова карцинома дојке. Даље, испитивана је корелација између ПД-Л1 експресије и постизање комплетног патолошког одговора. Али, ни једна студија у подручју карцинома дојке (постоји само једна код карцинома плућа) која је испитивала корелацију између ПД-Л1 експресије, полиморфизма ПД-Л1 гена и комплетног патолошког одговора. Докторска дисертација је показала да најбољи комплетан патолошки одговор се постиже код ХЕР2 позитивних карцинома дојке (71 %) док код троструконегативних комплетан патолошки одговор је постигнут у нешто мањем броју (30 %), а компарирајући са резултатима других аутора нпр. у ретроспективној студији Хонг и сар. (160) из 2020. године на узорку од 328 пацијенткиња са карциномом дојке у којој је испитиван комплетан патолошки одговор код пацијенткиња са различитим молекуларним подтиповима, 88,2% пацијенткиња са ХЕР2 позитивним тумором постигло је комплетан патолошки одговор у односу на друге молекуларне подтипове карцинома дојке и то луминал А (38,2%, $p < 0,001$), луминал Б (31,2%, $p < 0,001$), луминал Б ХЕР2 позитивни (24%, $p < 0,001$) и троструко негативни (51,5%, $p = 0,016$). У овој докторској дисертацији ни једна пацијенткиња са луминал А подтипом није достигла комплетан патолошки одговор, 15,5% пацијенткиња са луминал Б подтипом је достигло комплетан патолошки одговор, 34,4% пацијенткиња са луминал Б ХЕР2 позитивним подтипом, и 30% пацијенткиња са троструко негативним подтипом карцинома дојке, док је 71% пацијенткиња са правим ХЕР2 позитивним подтипом постигло комплетан патолошки одговор. Тако је у овој студији утврђено да пацијенткиње са ХЕР2 позитивним тумором дојке имају најбољи комплетан патолошки одговор на НАТ. С обзиром да су ове пацијенткиње лијечене и хемиотерапијом и циљаном терапијом са трастузумабом и пертузумабом, за разлику од пацијенткиња са луминал А, луминал Б и троструко

негативним подтипом које су лијечене само хемиотерапијом, ово је логичан и очекиван резултат који се слаже са поменутиим подацима из литературе.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

Кандидаткиња је током спроведеног истраживања добила значајне оригиналне резултате, и самим тим добијени резултати представљају новину у испитиваној области. Захваљујући чврстим претпоставкама у постављеној хипотези, темељном приступу научном проблему и јасно дефинисаним циљевима истраживање је обухватило 170 пацијенткиња са карциномом дојке стадијума 2. и 3. које су подвргнуте биопсији и ПХ верификацији карцинома дојке, а потом према налазу имунохистохемије подијелене у молекуларне подтипове и подвргнуте неоадјувантној хемиотерапији. Резултат хемиотерапије праћен је након оперативног захвата (поштедна или радикална мастектомија) према Miller-Рауне критеријумима постизањем комплетног патолошког одговора-PCR. На биопсијском материјалу карцинома дојке рађена је стандардна имунохистохемија за утврђивање молекуларног профила карцинома статус ER, PR, HER2 и Ки 67, али и ПД-Л1 статус кориштена су следећа антибијела: естроген (M7047, ДАКО), прогестерон (M3529, ДАКО), HER2/ c-erbB2 (A0485, ДАКО), Ки 67 (MIB-1, ДАКО) и ПД-Л1 (VENTANA PD-L1 SP142 Assay). Из крви пацијенткиња рађен је полиморфизам ПД-Л1 гена заједнички алели појединачног нуклеотидног полиморфизма (engl. single nucleotide polymorphism, SNP) ПД-Л1 rs4143815 C/G су амплифицирани техником ланчане полимерицазије (engl. polymerase chain reaction, PCR). ДНК фрагменти су амплифицирани из геномске ДНК коришћењем следећих прајмера: forward CTGTGACAGGGAGAAAGGATACTTCTG и reverse AGCAAGTTTAGTTTGGCGACAAAATTGT.

Потом је урађена дескриптивна статистика (године живота пацијенткиња, страна дојке, менопаузални статус, величина тумора, статус лимфних чворова, васкуларна и лимфна инвазија) гдје су подаци добијени у складу са литерарним. Испитивана је корелација између ПД-Л1 експресије, полиморфизма ПД-Л1 гена и постигнутог ПЦР-а, а све према молекуларном подтипу карцинома дојке. У резултатима је показано да су комплетан патолошки одговор постигле највише HER2 позитивне пацијенткиње-71 %, потом троструконегативне -30 %. ПД-Л1 позитивних карцинома дојке било је 46.5 %. Значајно ћешће ПД-Л1 позитивне биле су HER2 позитивне и троструконегативне. ПД-Л1 позитивне пацијенткиње су ћешће постизале комплетан патолошки одговор. Такође, пацијенткиње са ЦГ генотипом су чешће ПД-Л1 позитивне и чешће су постизале комплетан патолошки одговор и радило се о HER2 молекуларним подтипом карцинома дојке.

4. Оцјену о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему (по поглављима)²

Кандидаткиња је у потпуности испоштовала план и програм рада на дисертацији.

Увод

У поглављу Увод кандидаткиња даје приказ досадашњих сазнања из литературе која су непосредно везана за предмет докторске дисертације. На детаљан начин написана су досадашња сазнања о карциному дојке, инциденци, преваленци, факторима ризика, дијагностици, молекуларним подтиповима, начину лијечења раног карцинома дојке. Такође, изнијета је проблематика о евентуално, новим молекулама као

предикторима за нове терапијске модалитете што је касније у циљевима прецизирано.

Циљеви

Циљеви истраживања су јасно постављени и усаглашени са хипотезама.

Материјал и метод истраживања

Кандидаткиња је јасно указала на материјал и научни метод истраживања у свом раду, веома прецизно су дефинисани критеријуми за укључивање и искључивање из студије, као и статистичке методе за обраду података.

Резултати

Резултати су јасно приказани у виду табела и графикона, правилно су анализирани статистичким методама обраде података, и адекватно и јасно су интерпретирани.

Дискусија

Резултати истраживања су поређени са актуелним истраживањима из дате области у свијету и код нас.

Закључци

Закључци су јасно формулисани и дефинисани на основу одговора приликом постављених питања у циљевима истраживања.

Литература

Од укупно 206 цитираних библиографских јединица из ове области, са преко 90% не старијих од пет година, које су цитиране у раду ова докторска теза рефлектује призму научних података за разумјевање проблематике која је детаљно анализирана и приказана добијеним резултатима. Докторска дисертација је и по обиму и по квалитету у потпуности испунила циљеве и задатке постављене у пријави дисертације.

5. Научни резултати докторске дисертације

У овој докторској дисертацији се први пут испитује повезаност између ПД-Л1 експресије, полиморфизма ПД-Л1 гена, патолошког одговора након неoadјувантне терапије различитих молекуларних подтипова карцинома дојке. Резултати овог истраживања представљају научни допринос јер су оригинални, први пут испитивани горе наведени параметри и, свакако, полазна основа за наредна испитивања која би укључивала већи број пацијенткиња са карциномом дојке у неoadјувантној терапији.

6. Примјењивост и корисност резултата у теорији и пракси³

Неoadјувантна терапија карцинома дојке у последњим годинама је врло актуелна обзиром да омогућава поштедност хируршких захвата, предиктор је понашања тумора у перспективи (степен патолошког одговора корелира са укупним преживљавањем и временом до релапса болести), и добра основа је за научна истраживања јер представља експеримент *in vivo*. Са друге стране, испитивање ПД-Л1 експресије је врло актуелно јер је основа за примјену нових терапијских опција, односно, имунотерапију. Резултати ове докторске студије који су најистакнутији јесте да осим троструконегативног карцинома дојке ПД-Л1 експресију има смисла радити и код ХЕР2 позитивног карцинома дојке као основу за ординирање атезолизумаба у неoadјувантном режиму. У прилог томе говори и чењеница да је у току рандомизована двострукослијепа студија фазе 2 са неoadјувантним атезолизумабом који се додаје дуалној ХЕР2 блокади и хемиотерапији код раног ХЕР2

позитивног карцинома дојке.

7. Презентирање резултата научној јавности⁴

Радови из области доктората објављени у часописима:

„The Oncology Association of Bosnia and Herzegovina's Recommendations for Fertility Preservation in Oncologic Patients“ у часопису „Biomolecules and Biomedicine“ са импакт фактором 3.4

Аутори: Тимур Церић, Емир Соколовић, Бериса Хасанбеговић, Анес Пашић, Зденка Гојковић, Јелена Владичић Машић, Николина Дукић, Инга Маријановић, Алма Мекић Абазовић, Ибрахим Шишић, Дијана Копрић, Мустафа Хаммами, Сенад Бајрамовић, Таиб Делић, Семир Бешлија.

„2020 consensus guideline for optimal approach to the diagnosis and treatment of HER2-positive breast cancer in Bosnia and Herzegovina“ у часопису „Biomolecules and Biomedicine“ 2021 године са импакт фактором 3.4.

Аутори: Семир Бешлија, Зденка Гојковић, Тимур Церић, Алма Мекић Абазовић, Инга Маријановић, Семир Вранић, Јасминка Мустеданагић–Мујановић, Фарук Скендери, Иванка Ракита, Александар Гузијан, Дијана Копрић, Ален Хумачкић, Данијела Трокић, Јасмина Алиџановић, Алма Ефендић, Ибрахим Шишић, Харун Дрљевић, Ванеса Бешлагвић, Божана Бабић, Азра Пашић, Анела Рамић, Дијана Микић, Златко Гузинб, Драгана Каран, Тео Буховац, Драгана Милетић, Сенад Шечић, Азра Ђозић Шахмић, Лејла Мујбеговић, Алиса Кубура, Менсура Бурина, Ненад Лаловић, Николина Дукић, Јелена Владичић Машић, Мирјана Ћук, Рајна Станушић.

„Adjuvant application of trastuzumab in HER2 positive breast cancer and impact on time to relapse“ у часопису Archive of Oncology, Kobson.

Аутори: Дукић Николина, Гојковић Зденка, Владичић-Машић Јелена, Машић Срђан, Лаловић Ненад, Поповић Слађана.

„Неoadјувантна терапија ХЕР2 позитивног карцинома дојке“ објављен у часопису Биомедицинска истраживања.

Аутори:

Драгана Јокановић, Слађана Поповић, Оливера Чанчар, Николина Дукић, Зденка Гојковић, Ненад Лаловић, Јелена Владичић Машић, Срђан Машић.

8. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ⁵

На основу темељне анализе докторске дисертације под називом „Предиктивни и прогностички значај полиморфизма у гену ПД-Л1 и експресије ПД-Л1 у ћелијама карцинома дојке у постизању комплетног патолошког одговора након неoadјувантне терапије код различитих молекуларних подтипова карцинома дојке“ Комисија је једногласно закључила да је кандидат изабрао актуелну и оригиналну тему истраживања коју је спровео поштујући све принципе добре клиничке праксе, научног рада и користећи савремене методе испитивања и анализе резултата. Добијени резултати представљају велики допринос савременој медицинској науци, у сврху испитивања нових метода у лијечењу раног карцинома дојке у неoadјувантном режиму.

На основу наведеног, Комисија са задовољством предлаже Научно-наставном вијећу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву, да

прихвати извештај о урађеној докторској дисертацији др Николине Дукић у поступку стицања звања доктора биомедицинских наука. и одобри њену јавну одбрану.

¹ Комисија мора бити именована у складу са чланом 40. Правилника о студирању на трећем циклусу студија на Универзитету у Источном Сарајеву

² 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 прилаз у доказивања тврдњи или претпоставки у хипотезама, са обрадом података.

³ Истаћи посебно примјењивост и корисност у односу на постојећа рејешења теорије и праксе.

⁴ У складу са чланом 37. Правилника о студирању на трећем циклусу студија на Универзитету у Источном Сарајеву.

⁵ У закључку се, поред осталог, наводи и назив квалификације коју докторанд стиче одбраном тезе.

Мјесто: Фоча

Датум: 23.04.2024 године

Комисија:

1. Доц. Др Јелена Владичић-Машић, доцент, ужа научна област Онкологија, Медицински факултет Фоча, предсједник и члан комисије;

2. Проф. Др Ненад Лаловић, ванредни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, коментор и члан;

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

4. Проф. др Драгана Соколовић, ванредни професор, ужа научна област Фармакологија са токсикологијом, Медицински факултет Фоча, члан;

5. Проф. др Алма Мекић-Абазовић, ванредни професор, ужа научна област Онкологија, Медицински факултет Зеница, члан.

Издвојено мишљење⁶:

1. _____, у звању _____ (НО _____, УНО _____)

⁶ Чланови комисије који се не слажу са мишљењем већине чланова комисије, обавезни су да у извештај унесу издвојено 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)

