

НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На седници Наставно-научног већа Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 08.06.2026. године, број 7/XVII-2/3-ВЋК, именована је комисија за оцену завршне докторске дисертације под насловом:

„Анализа клиничких карактеристика и прогностичких фактора код пацијената са аденокарциномом плућа који поседују активишућу мутацију у рецептору за епидермални фактор раста“

Кандидата др Весне Териман Крстић, запослене у Клиници за пулмологију Универзитетског Клиничког центра Србије у Београду. Ментор је Доц. Др Михаило Стјепановић.

Комисија за оцену завршне докторске дисертације именована је у саставу:

1. Проф. др Драгана Марић, професор Медицинског факултета у Београду
2. Проф. др Људмила Нагорни Обрадовић, професор Медицинског факултета у Београду, у пензији
3. Проф. др Ненси Лалић, професор Медицинског факултета у Новом Саду

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација др Весне Териман Крстић написана је на укупно 93 стране и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви истраживања, материјал и методе, статистика, резултати, дискусија, закључак и референце. У дисертацији се налази укупно 31 табела и 23 слике. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији и изјаве о ауторству, истоветности и коришћењу.

У **уводу** је наведена дефиниција, епидемиологија и подела карцинома плућа уопште као и за неситноћалијски карцином плућа, са главним патохистолошким одликама његових подтипова. Наведени су податци о најчешћим местима дисеминације болести као и исходи за пацијенте код којих су нађена. Детаљно су наведени терапијски приступи у лечењу уз исходе лечења како у прошлости тако и данас са новим терапијским опцијама. Такође детаљно су приказани податци о до сада нађеним мутацијама у рецептору за епидермални фактор раста (ЕГФР) као и до сада одобрене терапијске опције за ову групу пацијената. На крају показана је потенцијална веза између карцинома плућа и хроничне опструктивне болести плућа.

Циљеви рада су прецизно дефинисани. Састоје се од испитивања демографских и клиничких параметара, као и исхода лечења код пацијената са аденокарциномом плућа који поседују активнишу мутацију у ЕГФР, уз компарацију са истим параметрима код пацијената са аденокарциномом плућа али без поменуте мутације.

У одељку **Материјал и методе** детаљно је наведен план истраживања. Студија је била делом ретроспективна, делом проспективна. Обухватила је све пацијенте са патохистолошки потврђеним аденокарциномом плућа код којих је доказано постојање ЕГФР мутације, а који су дијагностиковани и лечени на Клиници за Пулмологију, Универзитетског Клиничког Центра Србије у периоду од фебруара 2012 до јануара 2017 године. Пацијенти су праћени до октобра 2024 године или до смртог исхода, у зависности шта се прво догодило. Прикупљани су податци о полу, старости, пушачком статусу, стадијуму болести у моменту постављања дијагнозе, као и у време прогресије болести, времену до прогресије болести и присуству хроничне опструктивне болести плућа. Време до прогресије болести рачунато је од датума започињања терапије до датума обустављања терапије због прогресије болести или смртог исхода, а укупно преживљавање праћено је од датума започињања лечења до смртог исхода. Контролну групу су чинили пацијенти са патохистолошки потврђеним аденокарциномом плућа код којих није доказано постојање ЕГФР мутације. Праћени су исти параметри као и код пацијената са аденокарциномом плућа и позитивном ЕГФР мутацијом.

Код 35 пацијената са ЕГФР позитивним аденокарциномом плућа код којих је постигнута контрола болести а који су били живи у том моменту, додатно је урађено тестирање периферне крви на sPD-L1 да би се испитало да ли sPD-L1 може да буде предиктивни биомаркер код ове групе пацијената. С обзиром да не постоји референтни

опсег за sPD-L1, такође су анализирани узорци 30 здравих добровољаца у циљу одређивања референтне вредности за sPD-L1. Ова студија је спроведена у складу са Хелсиншком декларацијом, а одобрена је од стране Етичког комитета, Медицинског факултета, Универзитета у Београду.

У поглављу **статистика** детаљно је наведено који су статистички тестови коришћени у обради података.

У поглављу **резултати** детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати.

Дискусија је написана јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

Закључак сажето приказује најважније налазе који су проистекли из резултата рада. Коришћена **литература** садржи списак од 140 референци.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Анализа клиничких карактеристика и прогностичких фактора код пацијената са аденокарциномом плућа који поседују активну мутацију у рецептору за епидермални фактор раста“, аутора Весне Ђериман Крстић, констатује се да подударње текста износи 16%. Овај степен подударности последица је цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података што је у складу са чланом 9. Правилника.

Ц) Кратак опис постигнутих резултата.

Студија је обухватила 206 пацијената са локално узнапредовалим или метастатским аденокарциномом плућа, који су били подељени у две групе- 105 пацијената са ЕГФР

позитивним аденокарциномом плућа и 101 пацијент са аденокарцином плућа без ЕГФР позитивне мутације. Показана је значајна разлика по полу између група са преминацијом женског пола у групи пацијената са ЕГФР позитивним аденокарциномом плућа. Пацијенти са ЕГФР позитивним аденокарциномом плућа били су нешто старији од пацијената без ЕГФР позитивне мутације. Што се тиче пушачког статус пацијенти са аденокарциномом и позитивном мутацијом у ЕГФР чешће су били непушачи за разлику од пацијената из контролне групе који су чешће били пушачи. Пацијенти у обе групе су већином имали Т4 болест. Већина пацијената (93.3%) са аденокарциномом и активнишућом мутацијом ЕГФР имали су четврти стадијум болести, на супрот око 2/3 пацијената из контролне групе. Показана је статистички значајна разлика међу групама по учесталости метастаза у јетри, док је близу конвенционалног нивоа по метастазама у костима и мозгу. Није било разлике између група по учесталости хроничне опструктивне болести плућа. У групи пацијената са ЕГФР позитивним аденокарциномом плућа, већина пацијената је имала честе мутације, 84.7%. Стопа одговора износила је 42.9% у испитиваној групи пацијената док је контрола болести постигнута код 76.2%. У контролној групи стопа одговора на терапију износила је 39%, а контрола болести постигнута је код 64% пацијената. Време до прогресије болести износило је 9 месеци у испитиваној групи на супрот 4 месеца у контролној групи. Разлика је била статистички значајна. Ни један пацијент у контролној групи није имао и локалну и удаљену прогресију у моменту пресека, док је у испитиваној групи 14.7% пацијената имало и локалну и удаљену прогресију. У испитиваној групи пацијената нешто више од половине пацијената је имало више од 3 места прогресије за разлику од нешто више од трећине пацијената у контролној групи. Разлика је била статистички значајна. Укупно преживљавање у испитиваној групи износило је 13 месеци на супрот 16 месеци у контролној групи, али разлика није била статистички значајна. Показана је значајна повезаност између пушачког статуса и одговора на терапију код контролне групе пацијената. Више од половине пацијената који су били непушачи нису имали одговор на примењену хемиотерапију. Пушачки статус није имао утицаја на време до прогресије болести и укупно преживљавање у испитиваној групи пацијената. Статистички значајна разлика показана је у контролној групи за време до прогресије болести али не и за укупно преживљавање. Тип мутације није имао утицаја на време до прогресије болести и укупно преживљавање. Није показана статистички значајна разлика у укупном преживљавању код пацијената са и без метастаза у јетри.

Од укупно 105 пацијената са позитивном ЕГФР мутацијом, узети су узорци крви од њих 35 који су остварили контролу болести за sPD-L1 анализу. Пацијенти су подељени у две групе у зависности од вредности за sPD-L1- група са ниским и група са виском вредностима. Није било статистички значајне разлике између група у погледу времена до прогресије болести и у погледу укупног преживљавања.

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Резултати добијени у овом истраживању слични су резултатима осталих студија у погледу времена до прогресије болести, док су резултати добијени за укупно преживљавање лошији, што се може објаснити чињеницом да у моменту прогресије болести већине пацијената из испитиване групе није био доступан осимертиниб- ЕГФР тирозин-киназни инхибитор (ТКИ) треће генерације, већ су ови пацијенти лечени хемиотерапијом за коју је показано да доводи до лошијих исхода код ове групе пацијената. Такође пацијенти праћени у контролној групи након прогресије болести лечени су новим модалитетима лечења а једна трећина није имала метастатску болест за разлику од нешто мање од 7% пацијената у испитиваној групи. Регистрационе студије у којима је испитивана ефикасност ЕГФР ТКИ прве и друге генерације приказале су време до прогресије болести од 9 до 13 месеци у зависности од укључене популације пацијената. Ни у регистрационим студијама није показана предност у укупном преживљавању што се може објаснити чињеницом да је већина пацијената који су иницијално лечени хемиотерапијом након прогресије болести лечена применом ЕГФР ТКИ (био је дозвољен прелазак пацијената у групу са ЕГФР ТКИ). Даља истраживања иду у правцу комбинације лекова које су показале за сада најбоље исходе за ову групу пацијената али са повећаном токсичношћу.

Претраживањем литературе нађен је само један рад у коме су показани резултати дуготрајног праћења пацијената који су лечени првом генерацијом ЕГФР ТКИ. Хирш и сарадници приказали су резултате дуготрајног праћења 191 пацијента који су лечени гефитинибом. Након 10 и 15 година стопе укупног преживљавања износиле су 86% и 59%, редом, али само за 79 пацијената су били доступни демографски податци, а само за 17 пацијената (22%) био је познат ЕГФР мутациони статус (њих 10 је било

позитивно). Други нађени податци о дуготрајном преживљавању код ове групе пацијената објављени су у виду приказа случаја. Међутим даљим претраживањем литературе нису нађене студије са дуготрајним преживљавањем код ове групе пацијената који су имали метастазе у јетри. Једини пронеђени податак је такође приказ случаја објављен од стране Јовановић и сарадника.

Што се тиче анализе литературе везано за sPD-L1, већина пронађених података је показала да пацијенти са повишеним вредностима имају лошије исходе без обзира која терапија је примењена, за разлику од наших резултата. Једина студија у којој је показано да пацијенти са вишим вредностима sPD-L1 имају боље исходе, била је студија Зенга и сарадника, али је ова студија обухватила пацијенте са карциномом желуца. Мало је студија које су испитивале повезаност sPD-L1 са исходима лечења код пацијената са ЕГФР позитивним аденокарциномом плућа. У свим овим студијама пацијенти са вишим нивоима sPD-L1 имали су лошије исходе лечења. Могуће објашњење за овакве резултате је да су у наше истраживање укључени пацијенти код којих је постигнута контрола болести. Свакако наше истраживање је обухватило мали број пацијената, те је потребно истраживање на већем броју испитаника.

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

1. **Ćeriman Krstić V**, Jovanović D, Samardžić N, Gajić M, Kotur Stevuljević J, Klisic A, Soldatović I, Radončić D, Roksandić Milenković M, Šeha B, Čolić N, Lukić K, Savić M. The Potential Role of sPD-L1 as a Predictive Biomarker in EGFR-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Curr Issues Mol Biol.* 2025 Jan 11;47(1):45. <https://doi.org/10.3390/cimb47010045> ИФ 4.1 M22
2. **Ćeriman Krstić V**, Soldatović I, Samardžić N, Gajić M, Kontić M, Reljić A, Savić M, Roksandić Milenković M, Jovanović D. Long-Term Outcomes in Patients with EGFR Positive Lung Adenocarcinoma and Subgroup Analysis Based on Presence of Liver Metastases. *Curr Issues Mol Biol.* 2024 Nov 24;46(12):13431-13442. doi: 10.3390/cimb46120801. PMID: 39727929. ИФ 3.0 M22

Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке

Истраживање за докторску дисертацију др Весне Ђериман Крстић је спроведено уз сагласност Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 17.05.2017. под бројем: 29/V-14 и Етичким одбором здравствене установе дана 07.05.2026, под бројем 455/19.

Г) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „Анализа клиничких карактеристика и прогностичких фактора код пацијената са аденокарциномом плућа који поседују активишућу мутацију у рецептору за епидермални фактор раста“, аутора др Весне Ђериман Крстић, као прво дуготрајно истраживање на овој групи пацијената спроведено у нашој популацији, а такође једно од ретких дуготрајних истраживања на овој групи пацијената и у свету, представља оригинални научни допринос у истраживању на пољу карцинома плућа и његове генетике као и њеног утицаја на клиничке исходе пацијената. Ово истраживање је посебно значајно с обзиром да је познато да је карцином плућа водећи узрок смрти код оба пола, а такође је познато да је најчешће дијагностикован карцином код мушкараца а други по учесталости код особа женског пола. У прошлости када су пацијенти лечени хемиотерапијом средње укупно преживљавање за пацијенте са метастатским стадијумом болести, износило је око 12 месеци. Са открићем нових терапијских опција данас можемо да говоримо како о петогодишњем тако и о десетогодишњем преживљавању за поједине подгрупе пацијената са метастатским неситноћелијским карциномом плућа.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада је била савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да

прихвати докторску дисертацију др Весне Ђериман Крстић и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, јун 2026.

Чланови Комисије:

Проф. Др Драгана Марић

Проф. Др Људмила Нагорни Обрадовић

Проф. Др Ненси Лалић

Ментор:

Доц. Др Михаило Стјепановић
