

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 31. 05. 2022. godine, broj 11/VI-3/3-BJ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom

**„Ispitivanje kliničkih i genetičkih prediktivnih faktora efikasnosti terapije inhibitorima tirozin kinaza pacijenata sa uznapredovalim adenokarcinomom pluća“**

kandidata dr Vere Jokić. Mentor je Prof. dr Katarina Savić Vujović, a komentor dr sc. Milena Čavić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Doc. dr Branislava Medić, docent Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
2. Dr sc. Radmila Janković, Naučni savetnik Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije
3. Prof. dr Bojan Zarić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta UB sledeći

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Vere Jokić napisana je na ukupno 105 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 26 tabela, 5 grafikona i 23 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je opisana epidemiologija karcinoma pluća, etiopatogeneza karcinoma pluća, kao i mere primarne i sekundarne prevencije karcinoma pluća. Zatim, klinička prezentacija karcinoma pluća i karakteristike kancerskog bola. Objasnjena dijagnostička evaluacija pacijenata sa suspektim i dokazanim karcinomom pluća, kao i patohistološka i TNM klasifikacija ovog maligniteta. Obradena je i molekularna dijagnostika nesitnoćelijskog

karcinoma pluća (NSCLC), kao i postojeći modaliteti lečenja koji podrazumevaju hirurgiju, radioterapiju i medikalnu terapiju. Detaljno je prikazano lečenje pacijenata sa adenokarcinomom pluća u lokalno uznapredovalom i metastatskom stadijumu bolesti uz poseban osvrt na primenu terapije inhibitorima tirozin kinaza receptora epidermalnog faktora rasta *EGFR* TKI. Detaljno su obrađeni i poznati mehanizmi rezistencije na *EGFR* TKI, pojam epitelijalno-mezenhimalne tranzicije (EMT) i karakteristike potencijalnih molekularnih prediktivnih biomarkera IGF-1R, E-kadherin, N-kadherin i okcludin.

**Ciljevi rada** precizno su definisani. Sastoje se od ispitivanja demografskih karakteristika pacijenata i karakteristika tumora kao prediktivnih faktora efikasnosti *EGFR* TKI terapije u pacijenata sa uznapredovalim *EGFR* mutiranim adenokarcinomom pluća i korelaciji sa ukupnim preživljavanjem (*overall survival* - OS), preživljavanjem bez progresije bolesti (*progression free survival* – PFS), pojavom rezistencije, toksičnosti i kancerskog bola. Drugi cilj doktorske disertacije je ispitivanje tipa i zastupljenosti mutacija u genu *EGFR* kao prediktivnih faktora *EGFR* TKI terapije u pacijenata sa uznapredovalim *EGFR* mutiranim adenokarcinomom pluća i korelacija sa OS, PFS, pojavom rezistencije, toksičnosti i kancerskog bola. Kao i ispitivanje nivoa ekspresije gena IGF-1R, E-kadherina, N-kadherina i okcludina kao prediktivnih faktora *EGFR* TKI terapije u pacijenata sa uznapredovalim *EGFR* mutiranim NSCLC i njihova korelacija sa OS, PFS, pojavom rezistencije, toksičnosti i kancerskog bola.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji koja je sprovedena na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije. Detaljno je opisan način uključivanja pacijenata u istraživanje. Svi pacijenti su tretirani *EGFR* inhibitorima tirozin kinaza prve generacije u prvoj liniji do progresije ili neprihvatljive toksičnosti. Odgovor na TKI, toksičnost terapije i razvoj rezistencije bili su procenjivati na redovnim kontrolama. Prisustvo bola pri dijagnozi i tokom terapije prijavljivana je korišćenjem Pain – Related Patient - Reported Outcomes. Nivo bola procenjen je primenom dve metode – numeričkom skalom za procenu bola (NRS) i verbalnom deskriptivnom skalom (VDS) pre otpočinjanja terapije inhibitorima tirozin kinaza, kao i tokom primene ovih lekova. Odgovor na antidoloroznu terapiju procenjen je nakon 3 meseca primenom NRS i VDS. U isto vreme vršena je radiografska (CT grudnog koša i gornjeg sprata abdomena) i klinička procena efikasnosti terapije inhibitorima tirozin kinaza. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu i Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključivanja u studiju. Opisan je i

način određivanja hematoloških parametara, način izvođenja eksperimentalnih analiza kao što su izolovanje DNK iz parafinskih uzoraka, izolovanje DNK i RNK i dobijanje Cdnk, izolovanje RNK, detekcija mutacija u genu EGFR, sinteza komplementarne cDNK iz RNK, analiza ekspresije gena i korišćene statističke metode.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 192 reference.

## **B) Provera originalnosti doktorske disertacije**

Proverom originalnosti doktorske disertacije 18/03/2022 utvrđen je procenat podudarnosti doktorske disertacije sa postojećom literaturom korišćenjem programa iThenticate i dobijena je vrednost Similarity indexa od 9%. Navedeni Similarity index dobijen je na osnovu stepena podudarnosti sa sledećim referencama:

1. 166 words / 1% - Internet Velinović, Marta A.. "Defining genetic and protein byomarkers in patients with lung carcinoid", Универзитет у Београду, Медицински факултет, 2018.
2. 103 words / < 1% match - Internet Jakovljević, Ksenija V.. "Frequency and mutation type analysis of KRAS and BRAF genes in colorectal carcinomas in Serbian population", 'National Library of Serbia', 2012
3. 42 words / < 1% match - Internet Božović-Spasojević, Ivana M.. "The prognostic role of androgen receptor in patients with early stage breast cancer: a meta-analysis of clinical and gene expression data", Универзитет у Београду, Медицински факултет, 2017
4. 32 words / < 1% match - Internet Ilić, Rosanda V.. "Prognostic factors and modern therapeutic approach in glioblastoma multiforme treatment", Универзитет у Београду, Медицински факултет, 2018
5. 21 words / < 1% match - Internet Malić, Živka D.. "Risk faktors for the occurence and development of chronic obstructive pulmonary disease associated with oxidative stress in Serbian population.", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2018

### C) Kratak opis postignutih rezultata

Prosečna starost naših ispitanika bila je 61,7 ( $\pm 11,1$ ) godina, više od polovine pacijenata bilo je ženskog pola (65,3%). Najveći broj ispitanika (81,1%) inicijalno je bilo dobrog opšteg stanja – ECOG 1, dok su polovinu grupe činili pušači (48,5). Većina pacijenata u našoj studiji dijagnostikovana je u metastatskom stadijumu bolesti (91%). Medijana ukupnog preživljavanja pacijenata u našoj studiji je 21 mesec (15,2-26,7 CI 95%). Medijana PFS u celoj grupi bila je 10 meseci (7,4-12,5 CI 95%). Pacijenti ženskog pola imali su duži PFS u poređenju sa pacijentima muškog pola uz postignutu statističku značajnost. Srednji PFS bio je značajno duži kod pacijenata sa *ex19del* i *L858R* mutacijom nego kod pacijenata sa ređim mutacijama kao što su *ex20Ins*, *L861Q*. *EGFR* mutacije su češće detektovane kod pacijenata ženskog pola ( $p < 0,001$ ), a dva najčešća tipa mutacija (88%) bili su delecija egzona 19 i tačkasta mutacija *L858R* u egzonu 21 za koje je karakteristično da pokazuju najveću senzitivnost na TKI. Samo 12% pacijenata imalo je neki od retkih tipova *EGFR* mutacija, kao što su *L861Q* (2%), *G719X* (4%) i insercije (5,9%). Dva pacijenta bili su dupli mutanti.

Od svih analiziranih hematoloških parametara koristeći ROC vrednost iz naše studije i iz literaturnih podataka pacijenti sa  $NLR > 2,9$  su češće imali znakove toksičnosti na primenu *EGFR* TKI, naročito paronihiju ( $p = 0,060$ ) i dijareju ( $p = 0,035$ ). Pacijenti sa  $LMR < 2,5$  značajno su manje imali registrovanu paronihiju ( $p = 0,031$ ) i dijareju (0,007), dok su pacijenti sa  $PLR > 190$  imali češće paronihiju ( $p = 0,058$ ), dijareju ( $p = 0,044$ ) i hiperbilirubinemiju ( $p = 0,077$ ). Većina pacijenata (84%) je inicijalno ostvarila povoljan odgovor na terapiju u vidu stabilizacije bolesti (SD) ili parcijalne regresije (PR). Samo 2 bolesnika imala su kompletnu regresiju bolesti. Neželjeni efekti terapije detektovani su kod 73 (72%) pacijenata lečenih sa TKI, dok je 97 % njih ispoljilo maksimalnu toksičnost gradusa 2. Najčešći neželjeni efekti TKI bili su kožni raš (63%), paronihija (24%), dijareja (33%), poremećaj parametara funkcije jetre (19%), očna toksičnost (6%) i bubrežna slabost (4%). Ni kod jednog pacijenta terapija TKI nije prekinuta u potpunosti usled razvoja neželjenih efekata, niti je registrovan gradus 4 toksičnosti. Najčešće su registrovani neželjeni efekti gradusa 1 i 2, dok se gradus 3 kožnog raša ispoljio kod 4 pacijenta, paronihije kod 4 pacijenta, a skok transaminaza kod 5 pacijenta. U trenutku postavljanja dijagnoze bol je registrovan kod 41 (41 %) pacijenata i bio je značajno povezan sa prisustvom metastaza ( $p < 0,001$ ).

Analiza prisustva bola kod pacijenata sa metastatskim lezijama na različitim lokalizacijama pokazala je da je bol češće prisutan kod pacijenata sa koštanim metastazama i metastazama u nadbubežnim žezdama. Različiti tipovi *EGFR* mutacija nisu bili značajno povezani sa prisustvom bola ( $p=0,351$ ) kada je vršeno poređenje najčešćih *EGFR* mutacija (egzon 19 delecija, L858R tačkasta mutacija u egzonu 21) naspram retkih mutacija (*L861Q*, *G719X*, egzon 20 insercija, *S768I*, dupli mutanti). Pacijenti koji su imali bol inicijalno lečeni su primenom analgetika i palijativne radijacione terapije u analgetske svrhe. Nakon 3 meseca od primene *EGFR* TKI registrovano je da je kod 20% pacijenata došlo do smanjenja nivoa bola u odnosu na inicijalni nivo merenja ( $p=0,011$ ), kao i da je registrovano statistički značajno poboljšanje nivoa bola ( $p<0,001$ ). Šest pacijenata koji imali bol su u međuvremenu razvili ovaj simptom usled progresije bolesti uprkos primeni *EGFR* TKI. Kod 21 postignuta je adekvatna kontrola bola tokom primene terapije *EGFR* TKI, iako je kod 17 pacijenata tokom praćenja registrovana progresija bolesti.

Pokazano je da su pacijenti čiji su tumori imali niže nivoe ekspresije *IGF-1R* i *N-kadherina* statistički značajno imali duži PFS u odnosu na pacijente sa višim nivoom ekspresije ovog gena ( $p<0,001$ ). Pacijenti sa nižim nivoom ekspresije *IGF-1R* i višim nivoima ekspresije *E-kadherina* statistički značajno češće imali kompletan ili parcijalni odgovor na terapiju u odnosu na pacijente sa višim nivoom ekspresije ovog gena ( $p=0,04$ ). Pokazana je statistički značajna povezanost povišene ekspresije *IGF-1R* sa pojavom rezistencije na *EGFR* TKI kod pacijenata ( $p<0,001$ ). Takođe je pokazana statistički značajna povezanost između povišene ekspresije *N-kadherina* sa pojavom rezistencije na *EGFR* TKI kod pacijenata. Međutim, kod pacijenata sa sniženim nivoom ekspresije *E-kadherina* pokazana je statistička povezanost sa pojavom rezistencije na terapiju *EGFR* TKI.

#### **D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Prisustvo mutacija u genu *EGFR* ukazuje na potencijalnu osetljivost mutiranih ćelija tumora na ciljanu terapiju *EGFR*-TKI i detekcija ovih mutacija postala je standardna dijagnostika kod pacijenata sa uznapredovalim adenokarcinomom pluća u Srbiji 2011. godine (Cavic et al.). U randomizovanoj studiji faze III LUX-LUNG 6 procenat pacijenata ženskog pola je bio 64%, što je skladu sa rezultatima naše studije koji iznose 65,3 % u korist ženskog pola. Do sada je na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije testirano preko 6000 uzoraka pacijenata sa karcinomom pluća stadijuma IIIb i IV. Mutacije u *EGFR* genu kod naših pacijenata otkrivene su u 9,8 % slučajeva, što je u skladu sa postojećim literaturnim podacima u

populaciji belaca (Cavic et al). Prema meta analizi iz 2016. godine prevalencija *EGFR* mutacije kod pacijenata sa NSCLC varira od 10% kod pacijenata u Evropi do 38,4% u populaciji kineskih pacijenata, što je takođe u skladu sa našim podacima (Zhang et al.).

Najveći broj pacijenata u našoj studiji (88%) imalo je detektovan jedan od dva najčešća tipa mutacija, deleciju u egzonu 19 (ex19del) ili tačkastu mutaciju L858R u egzonu 21, što je u skladu sa najnovijim “real world” podacima iz 2021. godine gde su ova dva tipa mutacija nađena kod 90% pacijenata sa *EGFR* mutiranim NSCLC (Winfree et al.). U našoj studiji je deleciju egzona 19 imalo 45% pacijenata, a mutaciju egzona L858A 40% pacijenata, a u prethodno pomenutom istraživanju veći broj pacijenata je takođe imao deleciju egzona 19 u odnosu na tačkastu mutaciju L858R u egzonu 21 (58% vs. 30%) (Winfree et al.). Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima velikog broja studija u kojima ex19del imalo 44-51% pacijenata, a L858R 38-40% i u populaciji belaca i u populaciji Azijata (Reita et al.).

Prema podacima prethodnih istraživanja, dužina vremena bez progresije bolesti (PFS) kod pacijenata sa retkom mutacijom *G719X* je iznosila 6,3 meseca u poređenju sa 10-13 meseci kod pacijenata sa čestim mutacijama kao što su *L858R* i *Ex19Del* (Recondo et al.). Slične rezultate dobili smo i u našem istraživanju u kom su pacijenti sa retkim mutacijama (insercija egzona 20, *L861Q* i *G719X*) imali PFS od 5 meseci u poređenju sa 15 meseci kod pacijenata sa čestim *EGFR* mutacijama.

Kod pacijenata sa NSCLC, studija Sim et al. pokazala je da je NLR bio značajan prognostički biomarker kod pacijenata lečenih primenom hemioterapije, ali ne i kod pacijenata lečenih primenom *EGFR*-TKI (Sim et al.). Postoje studije koje su pokazale da se LMR i PLR mogu koristiti za predviđanje dužine preživljavanja kod pacijenata sa *EGFR* mutiranim karcinomom pluća (Oya et al, Phan et al, Uk Lim J et al.), ali i one koje sugerišu da nema relacije između PLR i preživljavanja kod pacijenata lečenih primenom *EGFR*-TKI. U našoj studiji je uočeno da pacijenti sa nižim NMR vrednostima pre tretmana (granična vrednost 12,62) imaju značajno duži PFS u poređenju sa pacijentima koji imaju veću NMR vrednost. Ovo je potvrđeno i u podgrupi pacijenata sa *EGFR* mutacijama koji najčešće imaju povoljan odgovor na *EGFR*-TKI (ex19del i L858R), tako da analiza NMR može ukazati da pacijenti u ovoj grupi treba detaljnije ili češće pratiti za rane kliničke znake progresije.

Najčešće opisani uzroci bola kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom pluća vezani su za koštane metastaze, metastaze na nadbubrežnim žlezdama i pancoast tumore (Marulli et al.). U našoj studiji prisustvo bola pri postavljanju dijagnoze bilo je značajno povezano sa

prisustvom metastaza, posebno u kostima i nadbubrežnim žlezdama, što je u skladu sa ranije objavljenim podacima (Kuchuk et al, Bazhenova et al.).

U nekoliko studija ispitivan je značaj *IGF-1R* kao potencijalnog prediktivnog biomarkera kod pacijenata sa EGFR mutiranim karcinomom pluća koji su na terapiji TKI. Pre dve godine objavljena je meta-analiza koja je uključila 22 studije i 3859 pacijenata u kome je ispitivan prediktivni potencijal ekspresije gena *IGF-1R*. Rezultati su pokazali da je povišen nivo ekspresije *IGF-1R* bio povezan sa nepovoljnom prognozom bolesti - dužina vremena bez progresije bolesti (DFS) bila je kraća kod pacijenata sa visokom ekspresijom *IGF-1R*, što je pokazano univarijantnom (HR=1.24, 95% CI: 1,00–1,55, P=,054) i multivarijantnom analizom (HR=1.49, 95% CI: 1,01–2,21, P=.045) (Xu et al.). Međutim, nije pokazana statistički značajna veza između pozitivne ekspresije *IGF-1R* i ukupnog preživljavanja (OS) (Xu et al.). U našoj studiji prekomerna ekspresija *IGF-1R* je bila statistički značajno povezana sa češćom pojavom rezistencije na *EGFR* TKI (PFS bez rezistencije 2,38 naspram primarne rezistencije 8,09), što može ukazati na činjenicu da prekomerna ekspresija *IGF-1R* može biti negativni prediktivni faktor odgovora na *EGFR* TKI. Smatra se da povišena ekspresija *IGF-1R* dovodi do povećanog preživljavanja kancerskih ćelija, kao i da interakcijom sa EGFR receptorom recipročnim kompenzatornim mehanizmima limitira odgovor ili dovodi do rezistencije na tretman koji cilja EGFR. Ova interakcija se može odigrati na više nivoa, ili putem direktnih kontakata dva molekula, ili raspoloživošću respektivnih liganada, kao i indirektno putem zajedničkih interreagujućih partnera kao što su receptori povezani sa G proteinom i adaptorni proteini koji učestvuju u nishodnoj signalizaciji (Wang et al.).

U studiji koji su izveli Capuzzo et al. ispitivana je ekspresija *IGF-1R* kod pacijenata sa hirurški odstranjenim NSCLC u stadijumu I-III. Pokazana je povezanost između povišene ekspresije *IGF-1R* i češće pojave skvamozne histologije i gradusa 3 tumorskih ćelija, ali nije dokazana potencijalna prediktivna vrednost *IGF-1R* i njegov uticaj na preživljavanje (Cappuzzo et al.).

E-kadherin igra značajnu ulogu u imunskom odgovoru, a smatra se i da je važan faktor u pojavi rezistencije ili senzitivnosti na *EGFR*-TKI tako što reguliše slanje intracelularnih signala (Xing et al.). U našoj studiji ispitivana je povezanost ekspresije E-kadherina i pojave rezistencije na *EGFR*-TKI kod pacijenata sa uznapredovalim adenokarcinomom pluća. Rezultati su pokazali da pacijenti sa sniženim nivoom E-kadherina imaju statistički značajno

veću šansu za pojavom rezistencije na EGFR-TKI koja se ispoljava u prva tri meseca od otpočinjanja terapije. Ovi rezultati imaju jasno objašnjenje zbog činjenice da je snižena ekspresija E-kadherina jedno od glavnih obeležja epitelijalno-mezenhimalne transformacije (EMT) koja je karakteristika agresivnih tumora koji su često rezistentni na primenjenu terapiju.

Naši rezultati su slični rezultatima studije koji je ispitala prediktore stečene rezistencije na EGFR TKI (Zhou et al.). U ovoj studiji uočena je smanjena ekspresija E-kadherina u ćelijama PC-9/G, dok nivo E-kadherina kod H460/ER ćelija nije ni registrovan. Oba tipa ovih ćelija pokazala su EMT karakteristike i kod njih je registrovan porast nivoa mezenhimalnih markera kao što su vimentin, transkripcioni faktor Snail i  $\beta$  katenin čime se sposobnost migracije i invazivnost ovih ćelija značajno promenila u odnosu na isti tip ćelija pre nastanka stečene rezistencije na EGFR TKI (Zhou et al.).

Sa druge strane, uočen je visok nivo ekspresije E-kadherina kod EGFR mutiranih NSCLC ćelije koje pokazuju osetljivost na primenu EGFR TKI (Yauch et al., Rho et al.). Za razliku od njih, NSCLC ćelije koje pokazuju visoku ekspresiju vimentina i fibronektina nisu dovoljno osetljive na primenu EGFR TKI (Yauch et al., Rho et al.).

N-kadherin spada u mezenhimalne proteine i zajedno sa E-kadherinom predstavlja glavno obeležje epitelijalno-mezenhimalne transformacije. Ovaj kalcijum zavisni protein odgovoran je za tumorsku migraciju, invazivnost i nastanak metastaza, a nađena je i njegova uloga u nastanku rezistencije na hemioterapiju (Zhang et al.). U prethodnim istraživanjima uočeno je da N-kadherin indukovana perzistentna *Akt* fosforilacija koja aktivira *PI3K/Akt* put omogućava preživljavanje ćelijama rezistentnim na EGFR TKI (Zhang et al.).

U jednoj od studija ispitivana je ekspresija i funkcija N-kadherina u H1650ER soju tumorskih ćelija rezistentnih na Erlotinib (Zhang et al.). U H1650ER soju tumorskih ćelija uočena je indukcija EMT procesa vidu snižene ekspresije N-kadherina i povišene ekspresije E-kadherina što je dovelo do pojave stečene rezistencije na Erlotinib (Zhang et al.).

Druge studije su takođe ispitivale značaj ekspresije N-kadherina u populaciji tumorskih ćelija rezistentnih na Gefitinib (191). I u ovoj studiji pokazana je povišena ekspresija N-kadherina u gefitinib rezistentnom PC9/ZD soju ćelija kod kojih je registrovana T790M mutacija kao uzrok stečene rezistencije na EGFR TKI. Takođe, u ovom istraživanju je uočena povišena ekspresija N-kadherina i kod soja ćelija rezistentnih na Erlotinib (A549, H157, and H322).



Okludini su transmembranski proteini koji čine sastavni deo čvrstih veza značajnih u kontroli međucelijskog transporta, a i u ćelijskoj proliferaciji i migraciji (Eguchi et al.). Okludini su u respiratornom traktu prisutni u bronhijalnom epitelu i u alveolarnim ćelijama čineći fiziološku selektivnu barijeru, a permeabilnost te barijere se menja usled različitih inflamatornih faktora u patološkim stanjima (Petcchia et al.). Ovu međucelijsku barijeru čine međucelijske veze, veze ćelija sa površine sa matriksom koji se zasnivaju na proteinima i adhezionim kompleksima koji se vezuju za ćelijski citoskelet (Petcchia et al.). Ispitivan je uticaj proinflammatoryh citokina TNF- $\alpha$ , IL-4 i IFN- $\gamma$  na strukturu čvrste veze uključujući i okludin, kao i mehanizam nastanka tih promena. Pokazano je da različiti faktori regulišu ćelije bronhijalnog epitela uključujući *EGFR* signalne puteve, a takođe je pronađeno da aktivacija *EGFR* dovodi do uključivanja *MAPK/ERK1/2* signalnog puta koji posreduje u promociji, proliferaciji, rastu i diferencijaciji ćelija, kao i da ima ključnu ulogu u sprečavanju oštećenja epitelijalne barijere dejstvom proinflammatoryh citokina (Petcchia et al.).

U prethodnim istraživanjima uočeno je da je ekspresija okludina bitan faktor u razvoju rezistencije na hemioterapiju (Eguchi et al.). Naime, uočeno je da je ekspresija Okludina bila povišena kod A549 populacije ćelija rezistentne na cisplatinu, doksorubicin, gemcitabin i 7-etil-10-hidroksi-camptotecin (Eguchi et al.).

### **E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

Vera Jokic, Katarina Savic-Vujovic, Jelena Spasic, Nemanja Stanic, Mladen Marinkovic, Davorin Radosavljevic & Milena Cavic (2021): **Hematological parameters in EGFR mutated advanced NSCLC patients treated with TKIs: predicting survival and toxicity**, Expert Review of Anticancer Therapy (2021) 21 (6), 673-679. M22 (Oblast Oncology) IF(2020) 4.512

DOI: 10.1080/14737140.2021.1893694. M22 (Oblast Oncology) IF(2020) 4.512

### **F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija "Ispitivanje kliničkih i genetičkih prediktivnih faktora efikasnosti terapije inhibitorima tirozin kinaza pacijenata sa uznapredovalim adenokarcinomom pluća" dr Vere Jokić, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju mehanizama rezistencija na *EGFR* TKI u populaciji pacijenata naše zemlje. Ovo je prva studija u našoj zemlji koja je ispitala značaj potencijalnih prediktivnih faktora IGF-1R, E-kadherina, N-kadherina i okludina u ovoj populaciji pacijenata.

Takođe, ovo je prva studija koja se detaljno bavila ispitivanjem prisustva različitih tipova *EGFR* mutacija kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim i metastatskim adenokarcinomom pluća. Takođe, ovo je prva studija koja je detaljno ispitivala ispoljene neželje efekte na primenu terapije *EGFR* TKI, njihov gradus i učestalost.

Ovo je prva studija koja je ukazala na direktnu vezu između različitih hematoloških parametara i profila specifične toksičnosti pacijenata sa uznapredovalim NSCLC lečenim primenom *EGFR*-TKI. Ovi podaci imaju veliki značaj imajući u vidu da je brzo otkrivanje i odgovarajuće lečenje neželjenih efekata onkološke terapije ključno u sprečavanju pojave toksičnosti visokog gradusa kao i potencijalne hospitalizacije. Identifikacija pacijenata sa većim rizikom od nastanka neželjenih efekata od posebne je važnosti kod pacijenata lečenih primenom *EGFR*-TKI, jer do sada nisu otkriveni i validirani specifični prediktori toksičnosti za *in vitro* dijagnostiku. U našoj studiji, vrednost hematološkog parametra NMR pre primene terapije *EGFR*-TKI pokazala se potencijalno kao dobra, rutinska, jeftina i minimalno invazivna metoda za predviđanje odgovora na *EGFR*-TKI kod pacijenata sa *EGFR* mutiranim uznapredovalim NSCLC.

Iako su druge zemlje do sada sprovele brojne multicentrične prospektivne studije koje se tiču kancerskog bola kod pacijenata sa karcinomom pluća, u našem regionu do sada nisu sprovedene detaljne studije koje procenjuju faktore povezane sa kancerskim bolom kod pacijenata sa uznapredovalim adenokarcinomom pluća koji su lečeni primenom *EGFR*-TKI.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Vere Jokić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu i Novom Sadu, 14.06.2022

Članovi Komisije:

Doc. dr Branislava Medić

Prof. dr Katarina Savić Vujović

---

---

Dr. sc Radmila Janković, Naučni savetnik

Komentor:

dr sc. Milena Čavić, viši naučni saradnik

---

---

Prof. dr Bojan Zarić

---