

**НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 17.03.2026. године, број 7/XIV-3/3-ФЋ, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

**„ИСПИТИВАЊЕ КЛИНИЧКИХ ПАРАМЕТАРА, ВАРИЈАНТИ PC4143815
И PC2282055 И НИВОА ЕКСПРЕСИЈЕ ГЕНА PD-L1 КАО ПРЕДИКТОРА
ЕФИКАСНОСТИ И ИСПОЉЕНЕ ТОКСИЧНОСТИ ИМУНОТЕРАПИЈЕ КОД
ПАЦИЈЕНАТА СА УЗНАПРЕДОВАЛИМ НЕСИТНОЋЕЛИЈСКИМ
КАРЦИНОМОМ ПЛУЋА “**

кандидата др Феђе Ђорђевића, запосленог на Институту за онкологију и радиологију Србије у Београду.

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Иван Марковић	Професор	Хирургија	МФУБ
др Јелена Спасић	Н.Сар.	Онкологија	ИОРС

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Данијела Ђонић	Професор	Радиологија, Анатомија	МФУБ
др Драгана Марић	Професор	Онкологија-Интерна медицина	МФУБ
др Весна Ђорић	Професор	Лаб.медицина	МФУБ
др Радила Јанковић	Н.Сав.	Молекуларна биологија	ИОРС
Др Бојан Зарић	Професор	Онкологија-Интерна медицина	МФ Нови Сад

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

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторке дисертације

Докторска дисертација др Феђе Ђорђевића написана је на укупно 79 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви рада, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 11 табела и 38 слика. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији и списак скраћеница коришћених у тексту.

У **уводу** је описана епидемиологија и етиопатогенеза карцинома плућа, сагледан скрининг и патохистолошка класификација овог малигнитета. Обрађена је и молекуларна дијагностика неситноћелијског карцинома, као и постојећи модалитети лечења који подразумевају хирургију, радиотерапију и медикалну терапију. Детаљно је приказано лечење пацијената са дијагнозом неситноћелијског карцинома плућа у раном, локално унапредовалом и метастатском стадијуму болести. Објашњени су принципи примене имунотерапије у онкологији, са посебним освртом на њену примену у лечењу неситноћелијског карцинома плућа. Посебна пажња је усмерена на механизам дејства имунотерапије (пембролизумаб), њену примену у лечењу неситноћелијског карцинома плућа, а детаљно су објашњене најчешће испољене токсичности имунотерапије. Прецизно је дефинисан појам полиморфизма једног нуклеотида и њиховог значаја уопште у медицини и онкологији. Дата је улога гена чији су полиморфизми тема ове дисертације, а објашњен је потенцијални утицај испитиваних полиморфизама на развој малигнух тумора, одговор на терапију и појаву токсичности терапије.

Циљеви рада су прецизно дефинисани. Састоје се од испитивања демографских карактеристика пацијената, карактеристика тумора, нивоа експресије ***PD-L1*** гена и испитиваних генских полиморфизама, као предиктивних фактора ефикасности и испољене токсичности имунотерапије. Испитиван је утицај ових параметара на укупно преживљавање, преживљавање без прогресије болести, стопу објективног терапијског одговора, као и на испољену токсичност терапије.

У поглављу **материјал и методе** је наведено да се ради о амбиспективној студији случајева, која је спроведена на Институту за онкологију и радиологију Србије у складу са Хелсиншком декларацијом, а одобрена је и од стране Етичког комитета Медицинског факултета Универзитета у Београду (број: 25/XI-2 од 20.11.2024. године)

и Института за онкологију и радиологију Србије (од 01.03.2024. године, под бројем 01-1/2024/678). Сви пацијенти који су били живи у тренутку укључивања у истраживање су дали писани пристанак пре укључења у студију. Детаљно је описан начин укључивања пацијената у истраживање. Сви пацијенти су третирани имунотерапијом (пембролизумаб) у првој линији лечења у трајању од максимално 2 године, на основу одлуке мултидисциплинарног конзилијума, или до прогресије болести или неприхватљиве токсичности. Одговор на имунотерапију је процењиван на редовним радиолошким прегледима на основу Критеријуми за процену одговора код солидних тумора 1.1 (*RECIST 1.1*). Такође је праћена испољена токсичност примењене имунотерапије током сваког циклуса, која се градира на основу водича за градирање Европског удружења медикалних онколога и Америчког удружења клиничких онколога (*ESMO, ASCO*). Описан је и начин извођења експерименталних анализа, као што су имунохистохемија, изоловање ДНК из парафинских узорак ткива тумора, затим анализа испитиваних полиморфизама коришћењем методе квантитативне реакције ланчаног умножавања у реалном времену, као и одговарајуће статистичке методе.

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.

Закључци сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада. Коришћена **литература** садржи списак од 111 референце.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

Провером оригиналности докторске дисертације 14.01.2026 утврђен је проценат подударности докторске дисертације са постојећом литературом коришћењем програма *Ithenticate* и добијена је вредност *Similarity index* од 15%. Овај степен подударности је последица претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације, подударања сложених имена научних појмова, коришћења стандардне методологије истраживања која се спроводе у Одељењу експерименталне онкологије Института за онкологију и радиологију Србије, као и сличности у коришћењу статистичких тестова. Оваква анализа је у складу са чланом 9.

Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, број 204/18).

Ц) Кратак опис постигнутих резултата

Моно-имуноterapiја пембролизумаб код пацијената са узнапредовалим неситноћелијским карциномом плућа и високом експресијом PD-L1 је показала добру ефикасност и прихватљив безбедносни профил у условима реалне клиничке праксе. Укупно преживљавање пацијената у испитиваној кохорти било је упоредиво са резултатима регистрационих студија, упркос већем уделу пацијената са неповољним клиничким карактеристикама. Пол се издвојио као значајан прогностички фактор, при чему су особе женског пола имале значајно дуже укупно преживљавање. Перформанс статус је имао снажан утицај на ефикасност терапије, са прогресивним скраћењем укупног преживљавања код пацијената са перформанс статусом 2. Хистолошки тип тумора био је повезан са ефикасношћу пембролизумаба, при чему су пацијенти са аденокарциномом остваривали дуже укупно преживљавање у поређењу са сквамозелуларним и типом који није карактерисан ни као сквамо нити адено хистологије-НОС типом. Присуство метастаза на плеури представљало је изражено неповољан прогностички фактор и било је повезано са значајно краћим укупним преживљавањем. Присуство висцералних метастаза изван плућа такође је било повезано са лошијим исходима лечења и краћим укупним преживљавањем. Остали испитивани фактори везани за пацијенте и тумор нису испољили утицај на исходе лечења

Примена кортикостероида пре започињања пембролизумаба показала се као негативан прогностички фактор.

Појава имунолошки посредованих нежељених догађаја током лечења била је повезана са значајно дужим укупним преживљавањем и дужим временом до прогресије болести. Нежељени ефекти пембролизумаба су се јављали статистички значајно чешће код особа женског пола и особа доброг перформанс статуса.

Ниво експресије *PD-L1* није показао значајан утицај на ефикасност и испољену токсичност пембролизумаба .

Полиморфизам *rs4143815 PD-L1* гена имао је значајан утицај на укупно преживљавање пацијената лечених пембролизумабом, односно носиоци *CC* генотипа

полиморфизма rs4143815 су имали најдуже време до прогресије болести и укупно преживљавање, док су носиоци *GG* генотипа имали најкраће. Полиморфизам rs2282055 *PD-L1* гена није показао значајну повезаност са ефикасношћу имунотерапије. Није било значајног утицаја испитиваних полиморфизама на испољену токсичност пембролизумаба.

Резултати овог истраживања указују да исходи имунотерапије код узнапредовалог неситноћелијског карцинома плућа зависе од комбинације демографских, клиничких и молекуларних карактеристика пацијената. Идентификација неповољних клиничких фактора, попут лошијег перформанс статуса, одређених локализација метастаза и потребе за кортикостероидима, као и повољних фактора попут женског пола, појаве токсичности и генетичких варијанти *PD-L1* гена, може допринети бољој селекцији пацијената за имунотерапију.

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

У овом истраживању анализирали су подаци о ефикасности и безбедности моно-имунотерапије пембролизумаб код пацијената са узнапредовалим или рекурентним НСЦЛЦ-ом са високом експресијом PD-L1 ($\geq 50\%$), у условима реалне клиничке праксе у једној установи у Србији. Студија пружа драгоцен увид у резултате у популацији која у великој мери одражава свакодневну клиничку праксу у нашем региону. Процењиван је утицај нивоа експресије PD-L1 на исходе лечења као и ефекат полиморфних генетичких варијанти rs4143815 и rs2282055 гена *PD-L1* на ефикасност и токсичност имунотерапије. Кохорта је обухватила 121 пацијента са стадијумом 4 неситноћелијског карцинома плућа без *EGFR* и *ALK* алтерација, са високим нивоом PD-L1 (ТПС $\geq 50\%$), који су лечени пембролизумабом у првој линији. У овој групи пацијената, ефикасност пембролизумаба је слична са подацима из регистрационе студије (*KEYNOTE-024-KN024*). Релативно дуго време праћења представља додатну снагу ове студије јер омогућава процену дугорочних исхода и касних терапијских ефеката. Стопе преживљавања су такође у складу са резултатима регистрационе студије. Последњих година је објављено и неколико других студија (*Real-World Data-RWD*) чији се резултати могу упоредити са овом студијом. Резултати медијане укупног преживљавања су благо супериорнији у односу на италијанску кохорту (*Кортелини* и сарадници), слични резултатима француске студије (*Десцоурт* и сарадници), али нешто нижи у односу на хрватску кохорту (*Срдић* и сарадници). Оваква поређења су од

значаја јер омогућавају сагледавање терапијских исхода у различитим здравственим системима и популацијама уз уважавање специфичних регионалних разлика. Ови резултати су посебно значајни имајући у виду разлике у карактеристикама пацијената међу испитиваним популацијама у овим студијама, будући да је у испитиваној кохорти било више карактеристика које се сматрају неповољним, али које боље одражавају реалне карактеристике пацијената у нашем региону. Резултати испитиване студије су показали да би полно-специфичне разлике у имунском одговору, хормонском статусу или фармакодинамици имунотерапије могле играти улогу у терапијском исходу, иако тачни механизми нису још увек разјашњени. У овој анализи, идентификовано је више фактора који су у униваријантној анализи били прогностички за краће укупно преживљавање, укључујући мушки пол, перформанс статус 2, сквамозелуларни тип, метастазе на плеури, висцералне метастазе осим у плућима и примена кортикостероида пре почетка лечења пембролизумабом. Ови налази указују на вишеслојну природу фактора који могу негативно утицати на терапијски одговор и указују на потребу за свеобухватном проценом пацијента пре започињања имунотерапије. Управо овакав холистички приступ омогућава реалистичну процену потенцијалне користи и ризика имунотерапије код сваког појединачног пацијента. Међутим, након укључивања свих фактора у мултиваријантну регресиону анализу, само су перформанс статус и присуство плеуралних метастаза остали статистички значајни прогностички фактори. Овај резултат наглашава да, иако многи клинички параметри могу указивати на потенцијално краће преживљавање, у комплексном моделу само одређени фактори задржавају независни прогностички значај, што је од кључне важности при планирању индивидуализованог лечења. Идентификација ових независних прогностичких фактора може имати практичне импликације у клиничком одлучивању и стратификацији пацијената. Код пацијената са узнапредовалим неситноћелијским карциномом плућа, очекује се да око 18% буде перформанс статус 2 Ова популација представља посебан терапијски изазов због ограничене функционалне резерве и повећане осетљивости на системску терапију. Ови пацијенти нису били укључени у већину регистрационих студија, па су *real-world* резултати изузетно важни. У *RWD* студијама, пацијенти са перформансом 2 чинили су четвртину до трећину свих пацијената, 22% у испитиваној кохорти (студији)и до 34% у другим. Тиме се потврђује да су пацијенти са перформансом 2 знатно чешћи у свакодневној клиничкој пракси него у рандомизованим клиничким испитивањима. У испитиваној групи, пацијенти са перформанс статусом 2 имали су само 5 месеци преживљавања, што је слично

результатима других *RWD* студија. Дистрибуција метастатских локализација одговара обрасцима виђеним у другим *RWD* студијама и одражава типичан ток узнапредовалог неситноћелијског карцинома плућа. Плеуралне метастазе показале су се као негативан прогностички фактор за преживљавање. Присуство плеуралних и висцералних метастаза, као и метастаза у мозгу може бити повезано са агресивнијим биолошким понашањем тумора и већим туморским оптерећењем. Овај налаз је у складу са *KN024* и другим *RWD* студијама. Примена кортикостероида пре имунотерапије се показала као негативан прогностички фактор, што је у складу са раније објављеним подацима. Стопа одговора на терапију је износила 33%, што је ниже у поређењу са регистрационом студијом, где је стопа одговора на терапију износила 46,1%, као и у односу на италијанску (45%) и француску студију (41%). Стопа одговора на терапију у хрватској студији био је још виши и износио је 48%. Ове разлике могу се бар делимично објаснити хетерогеношћу популација укључених у студије, нарочито већим уделом пацијената са неповољним прогностичким карактеристикама у испитиваној кохорти, што доприноси нижој стопи иницијалног одговора, али истовремено боље одражава реалне клиничке услове у свакодневној пракси. Насупрот томе, резултат везани за време до прогресије болести у овој студији су били повољнији у поређењу са већином упоредивих студија. Оваква дискрепанца између стопе објективног терапијског одговора и времена до прогресије болести додатно наглашава комплексност процене ефикасности имунотерапије у реалним условима, где дуготрајан бенефит може бити присутан и код пацијената који не постижу брз или дубок иницијални одговор. Ниво експресије PD-L1 није имао утицаја на укупно преживљавање, као ни на стопу објективног терапијског одговора и време до прогресије болести чак ни код пацијената са PD-L1 преко 90%. Овај налаз је у супротности са појединим подацима из литературе који указују на позитивну корелацију између високог PD-L1 и дужег укупног преживљавања. Међутим, резултати су у складу са подацима из других *RWD* студија, укључујући италијанску, француску и хрватску кохорту, у којима такође није потврђен значајан утицај нивоа PD-L1 експресије (изнад прага од 50%, који је био критеријум за примену монотерапије пембролизумабом) на исходе лечења. Ови налази додатно указују на ограничење PD-L1 експресије као јединог предиктивног биомаркера у свакодневној клиничкој пракси и отварају простор за разматрање додатних биолошких и клиничких фактора који могу утицати на одговор на имунотерапију. Ово такође сугерише да би будућа истраживања требало да укључе комбинацију биомаркера, укључујући генетичке, имунолошке и клиничке карактеристике болесника како би се

побољшала предиктивна вредност у реалним условима, те да није довољно само знати PD-L1 статус. У оквиру ове студије, профил имунолошки посредованих нежељених догађаја био у складу са раније објављеним подацима, без појаве неочекиваних токсичности. Значајно је да је појава имунолошки посредованих нежељених догађаја имала прогностички значај - пацијенти са имунолошки посредованих нежељених догађаја имали су боље исходе лечења. Ови налази су у складу са резултатима ранијих рандомизованих студија и многим *RWD* анализама. *Кортелини* и сарадници и *Бу* и сарадници такође су показали да је присуство више различитих имунолошки посредованих нежељених догађаја код једног пацијента повезано са дужим преживљавањем него присуство само једне врсте имунолошки посредованих нежељених догађаја. Што се тиче профила токсичности регистрованог у студији, заступљеност имунски посредованих токсичности по органским системима корелирала је резултатима италијанске као и француске студије где је такође примећен позитиван утицај испољене токсичности на терапијске исходе. Супротно томе, у хрватској студији токсичност је забележена код 17,8% пацијената, али није виђена корелација са терапијским одговором. Ови резултати додатно потврђују значај праћења и адекватног управљања имунолошки посредованих нежељених догађаја не само због безбедности пацијената, већ и као потенцијалног индикатора терапијске ефикасности. Уједно они сугеришу да присуство имунолошки посредованих нежељених догађаја може рефлектовати снажнију имунолошку активацију и дугорочни клинички бенефит. У контексту генетских фактора, испитиване су полиморфне варијанте rs4143815 *PD-L1* гена. Испитивањем појединачних генотипова утврђена је статистички значајна разлика у постизању најбољег терапијског ефекта, што указује на потенцијалну улогу овог полиморфизма у модулацији одговора на имунотерапију. Ови подаци корелирају са доступном литературом где је примећено да носиоци појединих генотипова имају неповољнију прогнозу. У целини, ови подаци указују да полиморфизам rs4143815 *PD-L1* гена може имати значајну прогностичку улогу, посебно у погледу дугорочног преживљавања, али да његов предиктивни значај за одговор на терапију и ризик од токсичности остаје ограничен. Испитиван је и утицај полиморфизма rs2282055 *PD-L1* гена. Детаљна анализом појединачних генотипова овог полиморфизма није утврђена статистички значајна разлика у постизању најбољег терапијског ефекта, није било утицаја укупно преживљавање и време до поновне појаве болести, као ни утицај на испољену токсичност. Када се посматрају литературни подаци, у раду јапанских аутора сугерисано је да носиоци појединих алела имају бољи клинички одговор на

имунотерапију у поређењу са носиоцима других алела, што указује на могућу улогу овог полиморфизма у модулацији PD-L1 експресије и антитуморског имунског одговора. Ови налази указују на комплексност генетичких фактора у модулацији одговора на имунотерапију и наглашавају потребу за даљим истраживањима на већим кохортама како би се поуздано утврдио предиктивни значај полиморфизама попут rs2282055 у клиничкој пракси. Заједно, сви ови подаци указују да генетички фактори, у комбинацији са клиничким исходима и појавом имунолошки посредованих нежељених догађаја могу допринети разумевању индивидуалне варијабилности одговора на имунотерапију и указују на потенцијал за развој персонализованих стратегија лечења.

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

1. Djordjevic F, Ljubic K, Stanic N, Nikolic N, Markovic I, Spasic J. Evaluating the Predictive Value of Clinical Factors for Pembrolizumab Efficacy and Safety in Advanced NSCLC with High PD-L1 Expression (TPS $\geq 50\%$). J Clin Med, 2025, 14(17):6200; <https://doi.org/10.3390/icm14176200> M21 IF 2.9

2. Djordjevic F. Influence of polymorphisms of programmed-death ligand gene on immunotherapy efficacy and toxicity in lung cancer. Medicinski podmladak. 2029;80(2). doi:10.5937/mp80-61973.

Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке

Истраживање за докторску дисертацију др Феђе Ђорђевића је спроведено уз сагласност Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 20.11.2024. године под бројем: 25/XI-10 и Етичким одбором здравствене установе Института за онкологију и радиологију Србије од 01.03.2024. године, под бројем 01-1/2024/678.

Г) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „ИСПИТИВАЊЕ КЛИНИЧКИХ ПАРАМЕТАРА, ВАРИЈАНТИ *PC4143815* И *PC2282055* И НИВОА ЕКСПРЕСИЈЕ ГЕНА *PD-L1* КАО ПРЕДИКТОРА ЕФИКАСНОСТИ И ИСПОЉЕНЕ ТОКСИЧНОСТИ ИМУНОТЕРАПИЈЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА УЗНАПРЕДОВАЛИМ НЕСИТНОЋЕЛИЈСКИМ КАРЦИНОМОМ ПЛУЋА" др Феђе Ђорђевића, као први овакав рад у нашој популацији представља оригинални научни допринос у разумевању утицаја пре свега имунотерапије на исходе лечења пацијената са дијагнозом метастатског неситноћелијског карцинома плућа.

Појавом нових класа лекова (молекуларно циљана и имунотерапија) у терапијском приступу лечења пацијента са дијагнозом одмаклог неситноћелијског карцинома плућа исходи лечења су значајно промењени. Преживљавање је продужено као и квалитет живота пацијената. Постоје јасне разлике у ефикасности имунотерапије међу пацијентима, као и у испољеној токсичности, односно и даље није у потпуности јасно зашто је код неких пацијената имунотерапија више ефикасна, или зашто се од неких чешће јављају озбиљна нежељена дејства. Иако су молекуларни биомаркери ти који се у последње време највише користе за процену и праћење ефикасности терапије код пацијената са узнатредовалим неситноћелијског карцинома плућа то нису једини фактори који утичу на исход лечења ових пацијената, због чега је кључно одређивање и демографских и клиничких предиктивних фактора. Такође, вероватно је да постоје и генетички механизми укључени у овај процес. У Србији до сада нису рађене студије које би испитале повезаност клиничких, демографских и молекуларних предиктивних

биомаркера ефикасности имунотерапије код пацијената са узнапредовалим неситноћелијског карцинома плућа. Резултати ове докторске дисертације доприноси прецизнијем утврђивању ових сложених механизма који утичу на ефикасност имунотерапије и омогућава боље разумевање начина на који се може постићи максималан терапијски учинак уз смањење токсичности и очување квалитета живота пацијената.

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 Феђе Ђорђевића и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука

У Београду,

Чланови Комисије:

1. Проф. др Данијела Ђонић, Медицински факултет Универзитета у Београду
2. Проф. др Драгана Марић, Медицински факултет Универзитета у Београду
3. Проф. др Весна Ђорић, Медицински факултет Универзитета у Београду
4. Н.Сав. др Радмила Јанковић, Институт за онкологију и радиологију Србије
5. Проф. Др Бојан Зарић, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Ментор 1:

Проф. др Иван Марковић – ванредни професор, Медицински факултет, Универзитет у Београду

Ментор 2:

Н. Сар. др Јелена Спасић, – Институт за онкологију и радиологију Србије