

**УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**



**ИЗВЈЕШТАЈ**

*о оцјени подобности теме и кандидата за израду докторске тезе*

**ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ**

Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањалуци број 18-3-295/2013 од 23. 04. 2013. године, именована је Комисија за оцјену подобности теме Прим. Др Амера Одобашића, мр. сц., за израду докторске тезе под називом „Улога микроваскуларне густине, стадија обољења и туморског лимфоцитног инфилтрата у прогнози пацијената са карциномом дебелог цријева“.

Комисија у саставу:

- Др сц. Синиша Максимовић, ванредни професор, ужа научна област хирургија, Медицински факултет Универзитета у Бањалуци, предсједник комисије,
- Др сц. Ермина Иљазовић, редовни професор, ужа научна област патологија, Медицински факултет Универзитета у Тузли, члан комисије и
- Др сц. Драган Костић, ванредни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Универзитета у Бањалуци, члан комисије,

прегледала је материјал у вези са пријавом теме докторске тезе кандидата Прим. Др Амера Одобашића, мр сц. и доноси сљедећи извјештај.

**1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ, НАУЧНА И СТРУЧНА ДЈЕЛАТНОСТ  
КАНДИДАТА**

**1.1. Основни подаци и биографија кандидата**

Прим. Др Амер Одобашић, мр. сц. рођен је 09.06.1960. године у Тузли. Основну школу завршио је 1974. године, а Гимназију 1978. године у Тузли. Студиј на Медицинском факултету у Тузли, завршио је 22.05.1985. године. Исте године је добио запослење на Хируршкој клиници Универзитетског клиничког центра у Тузли – Одјељење абдоминалне хирургије, гдје и сада ради. Стручни испит је положио 1987. године. Специјалистички испит из опште хирургије положио је

1993. године у Тузли. Субспецијалиста абдоминалне хирургије је од 2012. године. Од 1995-2001. године био је виши асистент на Медицинском факултету у Тузли, на предмету Хирургија са ратном хирургијом. Од 2002-2007. године обављао је функцију шефа Одјељења абдоминалне Б хирургије, Клинике за хирургију.

У периоду од 1997-2012. године је био на усавршавању из лапароскопске и колоректалне хирургије у Клиничкој болници „Свети Дух“ у Загребу, те у више наврата у Клиничном центру Љубљана и „End und Dickdarm Zentrum“ у Манхајму.

Био је водитељ Пројекта ентеростомалне терапије у УКЦ Тузла у периоду 1998 / 1999. године, под покровитељством Свјетске организације за ентеростомалну терапију. Иницијатор је формирања првог удружења особа са стомом у БиХ, ИЛКО Тузла БиХ - 1999. године, те организатор Симпозија „Рана“ (1999. године) и Симпозија „Дан словеначке медицине“ (2000. године) одржаних у Тузли. Учесник је пројекта „Искусвени изазов за национални регистар малигних неоплазми у БиХ“ - 2000 - 2001. године и стални члан Онколошког конзилија УКЦ Тузла од 2000-2002. године.

У периоду од 1999 – 2001. године био је посланик Скупштине Љекарске коморе Тузланског кантона. Предсједник Подружнице Тузла Љекарске коморе Тузланског кантона од 2000-2004. године. Звање примаријус добио је 2001. године.

Подпредсједник је Удружења гастроентеролога Тузланског кантона од 2000-2002. године, те стални члан Удружења хирурга Федерације БиХ од 2003. године. Такође је, члан Медитеранског удружења колопроктолога, Европског удружења колопроктолога, Удружења колопроктолога Њемачке и Европског удружења за третман рана.

Магистрирао на Медицинском факултету Универзитета у Тузли, 03.02.2012. године, са темом „Улога начина фиксације полипропиленске мреже у отвореној репарацији препонских кила“.

Учествовао је на више конгреса, симпозија и објавио 30 научних и стручних радова из области абдоминалне хирургије, од којих четири на „Pub Med“ и два у „Current Content“. Активно говори њемачки и енглески језик.

## 1.2 Библиографија

### Радови у Current Content-y

1. **Odobašić A**, Pašić A, Iljazović-Latifagić E, Arnautalić L, Odobašić Ad, Idrizović E, Perineal endometriosis: A case report and review of the literature. Tech Coloproctol. 2010; 14 (Suppl 1): S25-S27.
2. Hasukic SI, Iljazovic ES, **Odobasic AH**, Matovic EA. A rare case of primary rectal adenocarcinoma metastatic to the breast. Saudi Med J. 2012 Sep;33(9):1014-7.

### Радови на PubMed-y

1. Mešić D, Hasukić Š, Šerak S, **Odobašić A**, Kadrić N, Delibegović S, i sar. Multivisceralna resekcija kod lokalno uznapredovalog karcinoma kolona i rektuma. Med Arh. 2003; 3(1):15-18.
2. Mešić D, Hasukić Š, Prašo M, **Odobašić A**, Kadrić N, Rifatbegović Z, et al. Operative treatment of acute pancreatitis. Med Arh. 2005; 59(2): 97-101.
3. **Odobašić A**, Pašić A, Iljazović-Latifagić E, Arnautalić L, Odobašić Ad, Idrizović E, et al. Perineal endometriosis: A case report and review of the literature. Tech Coloproctol. 2010; 14(1): S25-S27.

4. Hasukić SI, Pijazović ES, **Odobašić AH**, Matović EA. A rare case of primary rectal adenocarcinoma metastatic to the breast. Saudi Med J. 2012 Sep;33(9):1014-7.

## 2. ЗНАЧАЈ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

### 2.1 Значај истраживања;

Карцином дебелог цријева је водећи узрок смртности и оболијевања због карцинома у Западном свијету, са петогодишњим преживљавањем од 90% до 10% уз прогресију болести. Код пацијената са колоректалним карциномом, који су подвргнути куративној ресекцији, чак 40% до 50% њих ултимативно развија рецидив и умире од метастатске болести. Премда је, TNM класификација, као и за већину малигнома других локализација, веома корисна за стадирање болести и одредјење специфичног третмана, често није довољна за прецизније одредјење прогнозе пацијента. Различити пацијенти, са истим обољењем и истим TNM стадијем, могу имати различит ток и исход, сугеришући да стандардне процедуре нису у могућности пружити прецизне одговоре о понашању болести.

До данас су бројне студије показале да величина тумора, односно дубина инфилтрације и број позитивних лимфних чворова у односу на укупан број одстрањених представљају најзначајније прогностичке параметре. Додатна истраживања су такође показала да за правилну процјену најмање 12 лимфних чворова треба бити извађено. Поред ових познатих прогностичких фактора радови последњих година су у процјену увели бројне друге параметре, попут интра туморске лимфоцитне инфилтрације или леукоцитне инфилтрације, микроваскуларне густине, фактора апоптозе. Бројни радови су се фокусирали на откривање специфичних молекуларних маркера чија експресија или недостатак експресије, је одговоран за прогресију малигнома. До данас истраживање и идентификација обећавајућих молекуларних и/или генетских алтерација у колоректалном карциному, који имају клиничко-прогностички значај још увијек је ограничена. Управо стога значај ове студије лежи у истраживању познатих прогностичких фактора у комбинацији са молекуларним маркерима и интратуморском микроваскуларном густином који би требало да расвијетле евентуалне разлике у понашању карцинома дисталног и проксималног колона. Очекујемо да ћемо утврдити однос прогностичких фактора и степена микроваскуларне густине код стадија II и III карцинома проксималног и дисталног колона и њихов утицај на преживљавање и појаву рецидива болести. Другим ријечима, очекујемо да ћемо издвојити оне факторе који ће нам поред уобичајених, помоћи да у свакодневној пракси, уз најадекватније примјењену хируршку процедуру, прецизније процјенимо понашање тумора, прогнозу пацијента и одредимо најоптималнији даљи онколошки третман.

### 2.2 Преглед истраживања;

Колоректални карцином је честа и смртоносна болест. То је трећи малигном по учесталости и четврти, најчешћи узрок смрти у свијету [6,11,12]. Инциденца варира широко, са вишим степеном у Сјеверној Америци, Аустралији и Западној Европи и нижим степеном, у земљама у развоју [13]. Европске земље су високо рангиране у глобалним статистикама, како у погледу инциденце колоректалног

карцинома, тако и mortaliteta. Од 1998. до 2002. године, инциденца у Европи за мушкарце и жене је била 38.5 и 24.6 (свјетска стандардизација пунољетности ASR-W) на 100.000 становника. Mortalitet у овом периоду је био 18.5 и 10.7 (ASR-W) на 100.000 становника [14]. По подацима Свјетске здравствене организације, за период 1997-2007. година, mortalitet је смањен за око 2% на годину од 19.7 до 17.4 / 100.000 за мушкарце, и од 12.5 до 10.5/100.000 за жене. Ови подаци показују опадање mortaliteta у неколико европских земаља, са утицајем на рану дијагнозу и третман, са посљедично повишеним преживљавањем [15]. Инциденца колоректалног карцинома је генерално виша код мушкараца и ризик се повећава са старашћу, тако да је велики број случајева дијагностикован код пацијената старијих од 50 година [11,12,14] и са само 5% случајева код пацијената млађих од 40 година [11].

У САД се годишње дијагностикује око 160.000 новооткривених случајева, а 57.000 смртних случајева је узроковано колоректалним карциномом. Упркос прогресивном опадању од око 3% на годину током посљедњих 20 година, инциденца код мушкараца је била 61.2 случаја на 100.000, а код жена 44.8 на 100.000 [16]. У 2012. години ће се у САД дијагностиковати око 143.460 нових случајева карцинома дебелог цријева, укључујући око 103.000 карцинома колона и 40.000 карцинома ректума. За исти период се предвиђа да ће око 51.690 Американаца умријети од карцинома дебелог цријева [17]. Инциденца у Босни и Херцеговини је износила за мушкарце 24.5, а за жене 12.8. У истом периоду, mortalitet за мушкарце је износио 13.5, а за жене 6.7 [18].

Колоректални карцином је мултифакторијално обољење, које се рефлектује интеракцијом хередитарних и вањских фактора. Око 50-75% колоректалних карцинома се може превенирати детекцијом и уклањањем преканцерозних полипа [19]. Од генетских фактора треба истаћи фамилијарну аденоматозну полипозу, хередитарни нонполипозни карцином колона, хамартоматозне полипозне синдроме „Peutz-Jeghers syndrome“, јувенилна полипоза колона и хроничне инфламаторне цријевне болести. Фамилијарна историја колоректалног карцинома је независни фактор ризика за развој обољења. Око 20% случајева колоректалног карцинома је повезано са фамилијарном историјом, укључујући и 5% колоректалних карцинома повезаних са „single-gene cancer syndromes“ – синдром карцинома једног гена [20,21]. Особе са фамилијарном историјом колоректалног карцинома су 2.3 до 4.3 пута склоније развоју колоректалног карцинома него особе без ње [22-24]. Особе чије су везе са колоректалним карциномом од раније (дијагноза постављена прије 50 година старости) су високо ризични него особе код којих се дијагноза потврди у каснијој животној доби [25]. Посљедично, препоручује се рани скрининг за особе са позитивном фамилијарном историјом, зависно од година старости у којима је постављена дијагноза [19,26,27].

Важан је утицај околине, односно вањских фактора, на колоректалну карциногенезу. Ризико фактори везани за начин живота, карактеристични за индустријализоване земље, као што су исхрана, гојазност и физичка инактивност, имају важну улогу у етиологији обољења [28]. Фактори животног стила, укључујући пушење цигарета, гојазност, неконтролисана употреба нестероидних антиинфламаторних лијекова, повећан унос црвеног меса, смањен унос хране богате целулозом, смањен унос калцијума, везани су с ризиком настанка полипа. Ризик од полипа се прогресивно повећава са повећаним бројем поменутих фактора. Модификација животног стила има важну улогу у превенцији колоректалних полипа, посебно напредних и мултиплих аденома, који су потврђени прекурсори колоректалног карцинома [29].

Насљеђе одређује индивидуалну осјетљивост ка колоректалним неоплазмама, док начин исхране и фактори животног стила одређују код којих, осјетљивих особа, ће се развити колоректални карцином. Другим ријечима, комбинација фамилијарне предиспозиције и нездравог животног стила, ће повећати ризик од колоректалног карцинома [30].

Стадирање колоректалних карцинома је било проведено на различите начине. У Европи се користе двије класификације и то: TNM и “стара” Дјукс (Dukes) класификација. Оригинални Дјукс класификациони систем сврстава пацијенте унутар три категорије (стадиј А, Б, Ц). Овај систем је касније модификован дијелењем стадија Ц у стадиј Ц1 и Ц2 и додатком четвртог стадија (Д). “Union Internationale Contra le Cancer (UICC)” и „American Joint Committee on Cancer (AJCC)” користи TNM класификациони систем, који пацијенте сврстава у један од четири стадија. TNM класификација има предности у односу на Дјукс класификацију, зато што пружа више информација, те се периодично и рекласифицира.

TNM има три, тренутно актуелне верзије, које су означене као верзија 5, 6 или 7 (TNM класификација малигнух тумора, 5. Издање, 1997. година; 6. Издање, 2002. година; 7. Издање, 2009. година). Између ових верзија постоје разлике у означавању Т и N класификације. Постоје и варијације између земаља које користе TNM класификацију. Тако, TNM5 користе у Великој Британији, Холандији, Белгији и Данској, а њена популарност расте и у другим европским земљама. У САД-у се користи TNM7. Она даје више података него TNM5 у погледу означавања N класификације и категорије N1c, промовишући стадиј миграције од II до III [31-33].

Природа и екстензивност оперативног захвата је некада одређена стадијем обољења и учестало слиједи стандардизовани приступ. Какогод, то је важно за препознавање ситуације у којој модификацији долази до промјене у физиологији, која не може бити коригована промтно или што неочекивани снажни споредни ефекти слиједе преоперативни онколошки третман. Засновано на великим базама података, различитим случајевима или прогностичким параметрима, захтјевне абдоминалне операције су праћене одговарајућом хируршком траумом и ризиком од компликација. У абдоминалној онколошкој хирургији, ризици су веома високи при езофагеалној ресекцији, ресекцијама панкреаса и јетре, али и ресекцијама дебелог цријева, а особито абдоминоперинеалној ресекцији [34,35].

Прогностички фактори за пацијенте са карциномом колона и ректума су старост, хируршке процедуре, радикална ресекција, трансфузија крви, патолошки тип, дијаметар тумора, дубина туморске инвазије, метастазе у лимфним чворовима и удаљене метастазе. Независни прогностички фактори су само трансфузија крви и метастазе у лимфним чворовима.

Пацијенти млађи од 40 година са колоректалним карциномом показују три биолошка индикатора агресивне и потенцијално метастатске тумор биологије, „signet-ring“ карцинома, инфилтрације околине тумором и агресивног хистолошког градуса код примарног аденокарцинома [36]. Локација тумора је један од прогностичких фактора. Пацијенти са карциномом колона имају бољу прогнозу него они са ректалним карциномом. Дистална локација и напредни стадиј тумора одређују као независни прогностички фактор за преживљавање, код младих пацијената са колоректалним карциномом [37].

Прогноза пацијената подвргнутих лијевој хемиколектомији (спленична флексура колона, десцедентни колон и највећи дио сигме) је показала значајне разлике у односу на оне којима је учињена десна хемиколектомија (цекум,

асцедентни колон, хепатична флексура колоне). Дијаметар тумора је такође, прогностички фактор. Прогноза пацијената у различитим групама са различитим дијаметром тумора су били сигнификантно различити. Патолошка класификација, као прогностички фактор, показује да пацијенти са добро диференцираним папиларним аденокарциномом имају најбољу перспективу, пацијенти са средње диференцираним и муцинозним аденокарциномом имају средње резултате, док пацијенти са „signet-ring“ карциномом и слабо диференцираним аденокарциномом имају лошу прогнозу [38].

Егзактна природа колектомије зависи од анатомске локације тумора, а опште гледано највише се начини десних хемиколектомија за туморе цекума или асцедентног колоне, проширену десну хемиколектомију за туморе у подручју трансверзалног колоне до спленичне флексуре, а лијеву хемиколектомију за туморе између спленичне флексуре и сигме, и сигмоидна колектомија за туморе сигме. Овдје се акумулирају чињенице да је радикалитет операције удружен са бољим дуготрајним резултатима и препоручује се да се у све ове операције укључи лимфаденектомија у цјелости [39]. Комплетна хируршка ресекција са агресивном дисекцијом лимфних чворова је основа за лијечење, односно циљ у хирургији колоректалног карцинома [40].

Резултати оперативног третмана за ректални карцином су се драматично промијенили увођењем тоталне мезоректалне ексцизије (ТМЕ), као принципа [41], механичких шивача [42] и концепта кратких дисталних маргина, посљедњих неколико деценија [43]. Многи пацијенти са ректалним туморима су третирани са различитим типовима сфинктер – презервирајућих операција. За ниски ректални карцином, промјене за пацијенте који су подвргнути абдоминоперинеалној ресекцији (АПР) су обезбиједиле сигурну дисталну маргину. Побољшање у преживљавању и контрола локалног рецидива тумора за пацијенте са карциномом у горњој и средњој трећини ректума није било потешкоћа као са онима, са ниским карциномом. Један од могућих разлога за овај несклад може бити висок случај циркумференцијалне маргине и нехотичних перфорација цријева у абдоминоперинеалној ресекцији [44]. Који тип операције је фактор ризика за онколошке резултате код пацијената са ниским ректалним карциномом, остаје контраверзан [45-49].

Резултати након операција због колоректалног карцинома, како на кратке или дуге периоде, зависни су о степену специјализације и искуства хирурга [50].

Током више година примјене адјувантне радиотерапије пре- или постоперативно, примјећен је мањи број локалних рецидива. Данас је познато да преоперативна радиотерапија карцинома ректума има предност у односу на постоперативну [51,52]. Код пацијената код којих се преоперативно утврди да се ради о карциному ректума са Т3/4 и/или са метастазама у лимфним чворовима, свакако треба провести преоперативну радиотерапију са или без конкомитантне кемотерапије.

До скора се сматрало, да поред величине тумора и дубине инвазије pN, односно број метастазом захваћених лимфних чворова је најбитнији прогностички параметер. Број извађених и анализираних лимфних чворова ( $\leq 12$ ) је значајан предиктор понашања болести [53]. Доб, Т стадиј, однос позитивних и негативних лимфних чворова, су независни предиктори преживљавања код пацијената у стадију III, без обзира на локализацију тумора [54].

Истраживања су показала везу између стадија тумора и капацитета ангиогенезе, односно маркера ангиогенезе, што је очекивано, с обзиром да с патофизиолошког аспекта ангиогенеза је веома рани феномен у карциногенези колоне и есенцијална за процес метастазирања [3,4]. Микроваскуларни дензитет (МВД) је сурогат маркер

за туморску ангиогенезу и сматра се да може помоћи у идентификацији пацијената са високим ризиком од рецидива. МВД је техника која се користи за квантификацију интратуморске ангиогенезе у канцеру. Ову технику је први пута развио Виднер и сарадници [5] уз помоћ имунохистохемијског бојења малих крвних судова на панендотелне маркере (фактор VIII, CD31, CD34). Дес Гез и сарадници [6] су показали да је хумани карцином колона ангиогенетски зависан малигнитет. Поред стандардних прогностичких параметара, МВД је много интензивнији у дисталним, у односу на проксимално лоциране карциноме колона. Сматра се да је овакав налаз, посљедица одређених биолошких разлика између нормалног дисталног (лијевог) и проксималног (десног) сегмента дебелог цријева, који фаворизирају малигну трансформацију кроз различите молекуларне путеве [7]. Тумор инфилтрирајући лимфоцити могу такође одражавати специфичне молекуларне латерације удружене са индолентним туморским понашањем. Тумор инфилтрирајуће имуне ћелије представљају прогностички маркер за пацијенте са КРК, и то са изразито густом инфилтрацијом удруженом са добрим исходом, без обзира на друге утврђене прогностичке маркере. Премда су испитиване различите линије лимфоцита, ефекторне/цитотоксичне CD3+ и CD8+ и меморијске (CD45RO+) Т ћелије, студије су показале да посебну вриједност имају меморијске Т ћелије (CD45RO+) [8] и густина CD8+, и то тако да већа густина корелира са бољом прогнозом [9]. Генерално, доказано је да је повећан број и густина имуних ћелија у и око тумора, удружена са бољим исходом колоректалног карцинома и могућношћу прогресије [10].

Квантификација туморске ангиогенезе одређивањем интратуморске микроваскуларне густине (ИМГ) даје важне податке о степену и функцији туморске васкулатуре. ИМГ је у уској вези са експресијом ангиогенетских фактора раста, растом тумора и његовим метастатским потенцијалом. Бројне студије су показале да је експресија ВЕФР (VEFR) у туморима солидних органа, као што су дебело цријево, плућа, дојка, желудац, ендометриј, у уској вези, тј. конзистентна са степеном ИМГ. Повећање ИМГ упућује на агресивније понашање тумора, већу инциденцу метастаза и смањено преживљавање обољелих [55]. Степен ИМГ се одређује микроскопском анализом дијела тумора који садржи највише малих капилара и малих венула, тзв. врућа тачка („hot spot“). Ово мјесто највеће васкуларизације тумора може бити присутно било гдје унутар тумора, али је то најчешће на ивицама тумора [5]. За детекцију микроваскулатуре унутар тумора, неопходна је имунохистохемијска реакција, при чему се користе примарна антитијела против антигена на ендотелним ћелијама. Примарна антитијела специфична за ендотелне ћелије могу се подијелити у двије групе. Прву групу чине панендотелни маркери који дјелују на смрзнутим и на парафин укалупљеним ткивним узорцима, нпр. анти-CD31 антитијело, анти-CD34 антитијело, анти-FVIII антитијело. Нажалост, ни једно од наведених антитијела није идеално, анти-FVIII антитијело не може приказати све интратуморске мале крвне судове, анти-CD31 антитијело показује јаку реактивност са плазма ћелијама, док анти-CD34 антитијело боји и периваскуларне стромалне ћелије. Другу групу чине антитијела која се селективно везују за активирани или пролиферишући ендотел и која слабо или никако боје нормалне лимфне и крвне судове, али ова антитијела могу реаговати само на свјежим или смрзнутим узорцима ткива. Данас још увијек нема опште прихваћеног консензуса о типу антитијела које би најбоље приказивало микроваскулатуру тумора, што може бити разлог различитих добивених резултата о степену ИМГ у појединим студијама [55]. Више студија је показало да анти-CD34 антитијело боље приказује крвне судове малог калибра и да даје јаче и

конзистентније бојење у односу на друга панендотелна антителија, чији је интензитет бојења слабији, варијабилан и производи неспецифично бојење стромалне позадине [56-58].

CD34 је тип I интегралног мембранског протеина, молекуларне тежине приближно око 110кD, чија је експресија у уској вези са експресијом CD34 гена. Функција CD34 гена је непозната, иако његова локализација са другим познатим адхезионим молекулама на хромозому 1q32 сугерише цитоадхезивну улогу за CD34. Хематопоеетске стем ћелије и ендотелне ћелије показују експресију CD34 протеина, који је и откривен на ћелијама мијелоидне левкемије. За приказивање експресије овог протеина, неопходна је имунохистохемијска реакција са анти-CD34 антителијом. Анти-CD34 антителијело препознаје специфичне, али хистолошки различите типове ћелија и тумора. Ово антителијело реагује са ћелијама левкемије, васкуларних тумора, али и са ћелијама нехематолимфоидних неоплазми, као што су солитарни фиброзни тумор, гастроинтестинални стромални тумор, дерматофибросаркома протуберанс, епителоидни саркоми и други. Већина карцинома, меланома и лимфома су негативни за ово антителијело [59].

Интралифторска лимфоцитна инфилтрација представља у бити презентацију ћелија имуног одговора, и то ефеторних/цитотоксичних CD3+ и CD8+ ћелија, те меморијских ћелија, CD45RO+. У раду ће се прије свега обрадити експресија CD8+ ћелија у и око тумора.

CD8 је транс мембрански гликопротеин који служи као ко-рецептор за Т ћелијски рецептор. Попут Т ћелијског рецептора, CD8 се веже за молекулу главног комплекса хистокомпатибилности („major histocompatibility complex – MHC“), али је специфичан за класу „I MHC“ протеин. Постоје двије изо форме овог протеина, алфа и бета, свака енкодирана различитим геном, али се у хуманој популацији оба гена налазе лоцирана на хромозому 2 у позицији 2p12. Молекуларна тежина износи 32 кD. CD8 ко-рецептор се преодминантно експримира на површини нормалних цитотоксичних/супресорских Т ћелија, који чине око 20-35% лимфоцита периферне крви у хуманој популацији. Могу се наћи и на „naturalkiller“ ћелијама, кортикалним тимоцитима и дендритичким ћелијама. Експримирају се у Т ћелијским лимфомима и хипопигментираним лезијама мукосис фунгоидес, али су углавном изгубљени у другим Т ћелијским неоплазмама.

CD45 породица састоји се од бројних чланова који су сви продукт једног гена. Постоје различите изоформе CD45: CD45RA, CD45RB, CD45RC, CD45RAB, CD45RAC, CD45RBC, CD45RO, CD45R (ABC). CD45RO лоциран је на меморијским Т ћелијама. Експримирају се на већини лимфоцита, активираних Т лимфоцита, подгрупе мирујућих ћелија периферне крви, моноцита, макрофага и гранулоцита. Након активације са митогенима или антигенима, Т ћелије прво стичу CD45RO, а потом губе CD45RA. Меморијски Т лимфоцити су CD45RO+. Унутар хематопоеетског система CD45RO се испољава на примитивним мултипотентним прогениторима и на еритроидним прогениторима, али и на мијеломоноцитним и лимфоидним прогениторима.

### **2.3 Радна хипотеза са циљем истраживања;**

Након детаљног прегледа публикација, дефинисања проблема и праваца истраживања, кандидат је јасно поставио хипотезу истраживања. На основу литературних података и прелиминарних истраживања може се претпоставити да:

- Узнапредовале форме карцинома колоне (већи стадиј и већи градус) показују већи степен микроваскуларне густине нарочито у дисталном у односу на



проксимални колон, имају краће преживљавање и вријеме до појаве рецидива болести.

- Степен интратуморске лимфоцитне инфламаторне инфилтрације у карциному колона је независан прогностички фактор у односу на стадиј тумора и директно пропорционалан степену микроваскуларне густине.

Ради доказивања радне хипотезе, кандидат је јасно поставио сљедеће циљеве истраживања:

- Утврдити однос прогностичких фактора и степена микроваскуларне густине код стадија II и III карцинома проксималног и дисталног колона и њихов утицај на преживљавање и појаву рецидива болести.
- Корелирати прогностичке факторе и микроваскуларну густину са интратуморским инфламаторним одговором стадија II и III карцинома проксималног и дисталног колона.

#### **2.4 Материјал и метод рада;**

Истраживање ће бити ретроспективно-проспективног карактера. Спровест ће се на 60 ткивних узорака пацијената којима је постављена дијагноза карцинома дебелог цријева, стадијума II и III према важећој TNM класификацији. Од укупног броја 30 узорака ће бити од пацијената са карциномом (n=30), проксималног колона, а преосталих 30 од пацијената са карциномом дисталног колона (n=30). Карциноми лоцирани испод лијеналне флекуре су по локализацији означени као дистални, а карциноми лоцирани до лијеналне флекуре означени су по локализацији као проксимални.

Истраживање ће укључити пацијенте оперисане на Клиници за хирургију Универзитетског Клиничког Центра (УКЦ) Тузла од јануара 2006. године до децембра 2013. године. Патоморфолошке промјене су дијагностиковане на Заводу за патологију, поликлинике за лабораторијску дијагностику УКЦ Тузла. Сви испитивани узорци ће бити поново евалуирани од стране патолога са искуством у области онколошке патологије.

Код свих оперисаних пратиће се:

1. Субјективни знаци и клинички објективни налаз
2. Хемограм, седиментација, алкална фосфатаза
3. Налаз ултразвучног прегледа абдомена
4. РТГ снимак плућа
5. Вриједности Ту маркера СЕА и Са 19,9
6. Ректосигмоидоскопија и колоноскопија по потреби.
7. Петогодишње преживљавање и период до појаве рецидива болести.

У случају појаве рецидива регистроваће се вријеме од операције до појаве првих знакова рецидива, а у случају егзитуса регистроваће се узрок смрти (основно или друго обољење).

Посебно ће бити истакнута повезаност параметра који се истражију у овом раду: микроваскуларна густина, туморски лимфоцитни инфилтрат и стадијум болести са преживљавањем пацијената.

*Критериј укључења у истраживање ће бити:*

- патохистолошки верификован карцином дебелог цријева, односно стадија II и III,

којима преоперативно није спроведено специфично лијечење.

**Критериј искључења** ће бити:

- патохистолошки верификован карцином дебелог цријева стадија I и IV, карциноми ректума и случајеви којима је преоперативно спроведено специфично лијечење.

### **Узорковање материјала и припрема за патохистолошку анализу**

Узорковано ткиво се стављало у 10% раствор формалина и транспортовало до Завода за патологију. Ткивни материјал се обрађивао у Заводу за патологију, роликлиника за лабораторијску дијагностику УКЦ Тузла, Босна и Херцеговина. У надлежној лабораторији за патологију ткивни материјал је третиран 10% раствором формалина 4-12 сати, зависно од величине узорка. Након макроскопског прегледа и узорковања узорци су даље обрађивани у апарату за ткивно процесуирање Лајка (Leica), ASP 300С, а потом резани на дебљину од 4 мц и бојени стандардном процедуром хемелаон-еосин. Патолог је, у случају патохистолошког налаза карцинома дебелог цријева одредио и степен хистолошке диференцијације (градус), те патолошки / клинички стадиј обољења (pTNM)

### **Имунохистохемијско бојење**

За експериментални дио истраживања и приказивање интратуморске васкулатуре и лимфоцитне инфилтрације кориштени су парафински блокови ткивних узорака дијагностикованих аденокарцинома колона, који су првобитно фиксирани у 10% раствору формалина и потом укалупљени у парафин. На хистолошким резовима најрепрезентативнијих дијелова тумора, дебљине 4мц урађена је имунохистохемијска анализа тростепене имунопероксидазе са стрептавидином, гдје је за приказивање ендотелних ћелија туморске микроваскулатуре употребљено анти-CD34 антителијело („Monoclonal Mouse Anti-Human, Class II, Clone QBEnd – 10, Dako Cytomation, Glostrup, Denmark“), а за лимфоцитну инфилтрацију CD8 антителијело („C8/144B, Dako Cytomation, Glostrup, Denmark“) и CD45RO („UHL1, Dako Cytomation, Glostrup“, Данска.

Хистолошки резови су пренесени на органосиланом претретирана предметна стакла и инкубирани на 37 °Ц преко ноћи. Препарати су депарафинирани и након тога инкубирани 30 минута у 1,5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ради блокирања активности ендogene пероксидазе, а потом претретирани у цитратном пуферу (10 mM pH 6,0) на 100 °Ц у трајању од 15 минута. Предметна стакла са хистолошким резовима су монтирана на одговарајуће носаче и смјештена у центар за бојење „Sequenza-Shandon“ гдје су вршени сви степени инкубације. Преинкубациони степен од 15 минута са 10% нормалним говеђим серумом је праћен методом тростепене имунопероксидазе. Инкубација са примарним антителијелом је трајала 60 минута, а потом 30 минута са секундарним антителијелом означеним биотином, стрептавидином и пероксидазом. Пероксидазна активност је развијана са 3,3-диаминобензидин-тетрахлоридом и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> као супстратом. Контрасно бојење је вршено хематоксилином, а након дехидратације препарат је монтиран канадским балзамом. Уз сваки испитивани узорак, упоредо истом методом, третирани су хистолошки резови одговарајућег ткива, као позитивна контрола.

За CD8+ лимфоците сматрани су сви морфолошки карактеристичне лимфоцитне ћелије чије је језгро показивало једарно пребојење интензитета благог до јаког уз одређење процента позитивних ћелија.

## Метода одређивања интратуморске микроваскуларне густине

За морфометријско одређивање броја крвних судова имунохистохемијски анти-CD34 обојени препарати ће се анализирати помоћу микроскопа Олимпус BX51, кориштењем програма за анализу слике "analySIS". Маркират ће се мјеста које показују најинтензивнију васкуларизацију, на микроскопском повећању 100 пута. Одређиваће се три подручја са највећом густином крвних судова (вруће тачке- енгл. "hot-spots"). У одређеном пољу највеће густине ситних крвних судова, анализа ће бити вршена на повећању 200 пута. У овим подручјима одређиваће се укупан број ситних крвних судова, а коначан резултат броја крвних судова је приказиван аритметичком средином броја крвних судова 3 вруће тачке. Свака јасно обојена ендотелна ћелија или група ендотелних ћелија сматраће се појединачним ситним крвним судом, без обзира на присуство лумена. Програм "analySIS" је кориштењем Ламберт-Бер-овог закона спектралног преклапања и линеарности, уз употребу одговарајуће калибрације и контролних мјерења, обезбјеђивао исправну линеарност између свјетлих и тамних поставки. Број ситних крвних судова ће бити одређиван компјутерски базираном анализом слике позитивног CD34 обојења, које је имало виши интензитет од задатих пражних вриједности (енгл. threshold). Ова вриједност се базирала на односу интензитета имуно-бојења крвних судова и минимума не-специфичног обојења позадине. Поред броја крвних судова одређиваће се и њихова величина, а крвни судови дијаметралне површине веће од 2800  $\mu\text{m}^2$  ће се аутоматски искључивати из анализе. Анализирана подручја ће бити фотографисана и сачувана у ТИФ фаил-у.

## Основне методе статистичке обраде података

У статистичкој обради резултата користиће се дескриптивне методе статистике (мјере централне тенденције, мјере дисперзије). За тестирање статистичке значајности разлика међу узорцима користит ће се параметарски и непараметарски тестови значајности ( $X^2$  тест, Студентов т-тест (Studentov t-test), Ман-Витнијев тест (Mann-Whitneyev test), као и метода линеарне корелације. Статистичке хипотезе ће бити тестиране на нивоу значајности од  $\alpha=0,05$ , односно, разлика међу узорцима ће се сматрати значајном, ако је фактор значајности  $p < 0,05$ .

## 2. 5 Научни допринос истраживања;

Предложена тема докторске дисертације кандидата Др Амера Одобашића је актуелна и оригинална студија у овој области. Сматрамо да ће резултат ове студије с обзиром на чињеницу да такве студије у нашим условима нема, а да су подаци у иностраној литератури контраверзни, бити важан допринос клиничкој пракси и озбиљан научни пројекат. Предвиђени циљеви студије указују на озбиљан, стручан и научан приступ овоме предмету, а стручне карактеристике кандидата и његов досадашњи рад и залагање су гаранција да ће тема бити на исправан начин и свеобухватно обрађена.

## 2.6 Цитирана литература у поглављу преглед истраживања

1. Lee JK, Chan AT. Molecular prognostic and predictive markers in colorectal cancer: Current status. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2011;7:136-144.
2. Krivokapić Z, Marković S, Antić J, Dimitrijević I, Bojić D, Svorcan P, et al. Clinical

- and pathological tools for identifying microsatellite instability in colorectal cancer. *Croat Med J.* 2012;53(4):328–335.
3. Garcea G, Lloyd TD, Gescher A, Dennison AR, Steward WP, Berry DP. Angiogenesis of gastrointestinal tumours and their metastases - a target for intervention. *Eur J Cancer.* 2004;40:1302–1313.
  4. Wali RK, Roy HK, Kim YL, Liu Y, Koetsier JL, Kunte DP, et al. Increased microvascular blood content is an early event in colon carcinogenesis. *Gut.* 2005;54:654–660.
  5. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis: Corelationin invasive breast carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324:1-8.
  6. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Morere JF, Benamouzig R, et al. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature *Br J Cancer.* 2006; 94(12):1823–1832.
  7. Bendaraf R, Buhmedia A, Hilska M, Laato M. VEGF-1 Expression in Colorectal Cancer is Associated with Disease Localization, Stage, and Long-term Disease-specific Survival. *Anticancer Research.* 2008;28:3865-3870.
  8. Noshu K, Baba Y, Tanaka N, Shima K, Hayashi M, Meyerhardt JA et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol.* 2010;222(4): 350-366.
  9. Prall F, Dührkop T, Weirich V, Ostwald C, Lenz P, Nizze H, et al. Prognostic role of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in stage III colorectal cancer with and without microsatellite instability. *Hum Pathol.* 2004;35(7):808-16.
  10. Roxburgh CS, McMillan DC. The role of the in situ local inflammatory response in predicting recurrence and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38(5):451-66.
  11. Svagzdys S, Lesauskaite V, Pavalkis D, Nedzelskiene I, Pranys D, Tamelis A. Microvessel density as new prognostic marker after radiotherapy in rectal cancer. *BMC Cancer.* 2009; 9:95.
  12. Brenner H, Hoffmeister M, Haug U. Should colorectal cancer screening start at the same age in European countries? Contributions from descriptive epidemiology. *Br J Cancer.* 2008;99:532–535.
  13. Aljebreen AM. Clinico-pathological patterns of colorectal cancer in Saudi Arabia: younger with an advanced stage presentation. *Saudi J Gastroenterol.* 2007;13:84–87.
  14. Zavoral M, Suchanek S, Zavada F, Dusek L, Muzik J, Seifert B, et al. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol.* 2009;15:5907–5915.
  15. Bosetti C, Levi F, Rosato V, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, et al. Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe. *Int J Cancer.* 2011;129:180–191.
  16. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225–249.
  17. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62:10.
  18. Globocan. International Agency for Cancer research, WHO: Global Cancer statistics. 2008. Available from: <http://www.iarc.fr/en/media-centre / iarcnews / 2011 / globocan 2008 - prev>.
  19. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(3):130–160.
  20. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, Jacobson JS, Forde KA, Treat MR, et al.

- Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 1998;128(11):900–905.
21. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1994;331(25):1669–1674.
  22. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(10):2992–3003.
  23. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology.* 2010;138(3):877–885.
  24. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2006; 42(2):216–227.
  25. Church JM. A scoring system for the strength of a family history of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(5):889–896.
  26. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;149(9):638–658.
  27. Burt RW, Barthel JS, Dunn KB, David DS, Drelichman E, Ford JM, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010; 8(1):8–61.
  28. Anonymus. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR. 2007.
  29. Fu Z, Shrubsole MJ, Smalley WE, Wu H, Chen Z, Shyr Y, et al. Lifestyle Factors and Their Combined Impact on the Risk of Colorectal Polyps. *Am. J. Epidemiol.* 2012;176 (9): 766-776.
  30. Marchand L, Wilkens LR, Hankin JH, Kolonel LN, Lyu LC. Independent and joint effects of family history and lifestyle on colorectal cancer risk: implications for prevention. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 1999;8:45–51.
  31. Quirke P, Williams GT, Ectors N, Ensari A, Piard F, Nagtegaal I. The future of the TNM staging system in colorectal cancer: time for a debate?. *Lancet Oncol.* 2007;8 (7): 651-657.
  32. Jass JR, O'Brien J, Riddell RH, Snover DC. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma: Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, *Am.J.Clin.Pathol.* 2008;129 (1): 13-23.
  33. Quirke P, Cuvelier C, Ensari A, Glimelius B, Laurberg S, Ortiz H, et al. Evidence-based medicine: the time has come to set standards for staging, *J Pathol.* 2010;221 (4): 357-360.
  34. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg.* 1991;78: 355–360.
  35. Haga Y, Ikejiri K, Wada Y, Takahashi T, Ikenaga M, Akiyama N et al. A multicenter prospective study of surgical audit systems. *Ann Surg.* 2011;253: 194–201.
  36. Liang Han. Prognosis factors for patients with colorectal cancer. In: Hao Xishan, Wang Dianchang. Eds. *Abdominal Oncology*, Beijing: People's Health Press; 2003. p. 519-527.
  37. Alici S, Aykan NF, Sakar B, Bulutlar G, Kaytan E, Topuz E. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *Tohoku J Exp Med.* 2003;199: 85-93.
  38. O'Connell JB, Maggard MA, Sack J, Ko CY. A 10-Year Outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 2005;48: 1161-1168.

39. West NP, Morris EJ, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol.* 2008;9 (9); 857-865.
40. Saab R, Furman WL. Epidemiology and management options for colorectal cancer in children. *Paediatr Drugs.* 2008;10(3):177-92.
41. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg.* 1982;69:613-616.
42. Cohen Z, Myers E, Langer B, Taylor B, Railton RH, Jamieson C. Double stapling technique for low anterior resection. *Dis Colon Rectum.* 1983;26:231-235.
43. Kwok SP, Lau WY, Leung KL, Liew CT, Li AK. Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg.* 1996;83:969-972.
44. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol.* 2005;23:9257-9264.
45. Marr R, Birbeck K, Garvican J, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons WJ, et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg.* 2005;242:74-82.
46. Haward RA, Morris E, Monson JR, Johnston C, Forman D. The long term survival of rectal cancer patients following abdominoperineal and anterior resection: results of a population-based observational study. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31:22-289.
47. Anderin C, Martling A, Hellborg H, Holm T. A population-based study on outcome in relation to the type of resection in low rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2010;53:753-760.
48. Silberfein EJ, Kattepogu KM, Hu CY, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig B, et al. Long-term survival and recurrence outcomes following surgery for distal rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2863-2869.
49. Zhi-Hui Chen, Xin-Ming Song, Shi-Cai Chen, Ming-Zhe Li, Xin-Xin Li, Wen-Hua Zhan, et al. Risk factors for adverse outcome in low rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2012;18(1): 64-69.
50. McArdle CS, Hole DJ. Influence of volume and specialization on survival following surgery for colorectal cancer. *Br.J.Surg.* 2004;91 (5); 610-617.
51. SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network-Guidelines for the management of colorectal cancer. 2003. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign67.pdf>.
52. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Rectal cancer. 2010. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/rectal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/rectal.pdf).
53. Shao XL, Han HQ, He XL, Fu Q, Lv YC, Liu G. Impact of number of retrieved lymph nodes and lymph node ratio on the prognosis in patients with stage II and III colorectal cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2011; 4:249-53.
54. Wong KP, Poon JTC, Fan JKM, Law WL. Prognostic value of lymph node ratio in stage III colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2011;13(10):1116-1122.
55. Hasan J, Byers R, Jayson GC. Intra-tumoural microvessel density in human solid tumours. *Br J Cancer.* 2002;86:1566-1577.
56. Hollingsworth HC, Kohn EC, Steinberg SM, Rothenberg ML, Merino MJ. Tumor angiogenesis in advanced stage ovarian carcinoma. *Am J Pathol.* 1995;147:33-41.
57. Bialas M, Okoń K, Czopek J. Assessing microvessel density in gastric carcinoma: a comparison of three markers. *Pol J Pathol.* 2003;54:249-252.
58. Fondevila C, Metges JP, Fuster J. p53 and VEGF expression are independent predictors of tumour recurrence and survival following curative resection of gastric cancer. *Br J Cancer.* 2004;90(1):206-215.

59. Natkunam Y, Rouse RV, Zhu S, Fisher C, van de Rijn M. Immunoblot Analysis of CD34 Expression in Histologically Diverse Neoplasms. Am J Pathol. 2000;156(1): 21-27.
60. Rao HL, Chen JW, Li M, Xiao YB, Fu J, Zeng YX, et al. Increased Intratumoral Neutrophil in Colorectal Carcinomas Correlates Closely with Malignant Phenotype and Predicts Patients' Adverse Prognosis. PLoS One. 2012;7(1):30-35.
61. Obrand DI, Gordon PH. Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum. 1997;40: 15–24.

### 3. ОЦЈЕНА И ПРИЈЕДЛОГ

#### 3.1 Кратка оцјена о научном и стручним квалификацијама кандидата;

На основу увида у рад кандидата, приложено документацију, биографију и библиографију, закључује се да кандидат Прим. Др Амер Одобашић, мр сц. испуњава све услове за одобрење теме за израду докторске дисертације у складу са важећим прописима Закона о Универзитету и Статута Универзитета у Бањалуци. У свом досадашњем раду кандидат је показа инвентивност, мотивацију и успјех у истраживањима из области хирургије. То потврђују и публиковани радови проистекли из властитих истраживања, а знање и искуство из области хирургије преноси у раду са колегама и студентима. Осим наведене научне компетентности, кандидат је показао и високу стручност и заинтересованост за континуирану едукацију из области којом се бави, због чега га Комисија сматра квалификованим за научни и стручни рад.

#### 3.2 Научна или практична оправданост предложених истраживања и резултати који се могу очекивати;

Предложена тема докторске дисертације је стручно актуелна и представља недовољно истражен проблем у медицини. У доступној медицинској литератури се среће мало истраживања која повезују степена микроваскуларне густине код стадија II и III карцинома проксималног и дисталног колона и њихов утицај на преживљавање и појаву рецидива болести.

Посебан допринос и квалитет овом раду ће дати и истраживање корелације прогностичких фактора и микроваскуларну густину са интратуморским инфламаторним одговором стадија II и III карцинома проксималог и дисталног колона.

#### 3.3 Мишљење о предложеној методи истраживања;

Планирана студија задовољава критеријуме добро дизајнираног истраживања. На овај начин обрађена предложена тема даје нови допринос медицини у цјелини, јер се ради о свеобухватном приступу пацијенту обољелом од карцинома колона у свјетлу најновијих научних достигнућа и медицине базираној на доказима. Предложен је веома актуелан методолошки приступ коришћен у савременој медицинској литератури.

### 3.4 Приједлог са образложеном оцјеном о подобности теме и кандидата;

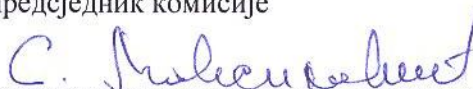
Приједлог теме докторске дисертације кандидата Прим. Др Амера Одобошића, магистра медицинских наука, под називом „Улога микроваскуларне густине, стадија обољења и туморског лимфоцитног инфилтрата у прогнози пацијената са карциномом дебелог цријева“, задовољава све критеријуме за пријаву теме докторске дисертације.

Кандидат је показао способност да јасно дефинише научни проблем и циљеве истраживања послјије опсежнг и детаљног прегледа научпне литературе, да влада дизајном истраживања и избором методологије научно-истраживачог рада.

На основу детаљне анализе Пријаве докторске дисертације Комисија утврђује позитивну оцјену теме и кандидата Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањалуци и Сенату Универзитета у Бањалуци и предлаже да се позитивна оцјена прихвати и одобри, те покрене даљи поступак израде докторске дисертације Прим. Др Амера Одобашића, мр. сц.

### ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Др сц. Сениша Максимовић, ванредни професор, ужа научна област хирургија, Медицински Факултет у Бањалуци, председник комисије



2. Др сц. Ермина Иљазовић, редовни професор, ужа научна област патологија, Медицински Факултет у Тузли, члан комисије



3. Др сц. Драган Костић, ванредни професор, ужа научна област хирургија, Медицински Факултет у Бањалуци, члан комисије

