

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-3722/4-4 од 2.6.2010. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата мр пх **БОЈАНЕ ПЕТРОВИЋ**, под називом:

„Нежељена дејства инхибитора тирозин киназе код пацијената са метастатским карциномом бубрега”

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Слободан Јанковић**, председник и потенцијални ментор, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација
- 2. проф. др Драган Миловановић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија
- 3. НС др Синиша Радуловић**, члан, научни саветник Института за онкологију и радиологију Србије у Београду, за ужу научну област фармакологија

2.1 Кратка биографија кандидата

Бојана Петровић је рођена 29.10.1976. год. у Србији. Завршила је Фармацеутски факултет у Београду 2005. године., и стекла звање дипломираног фармацеута. Исте године је уписала докторске академске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу. Од 2005. године ради као фармацеут у Здравственој установи „Албатрос“ у Београду. Говори енглески језик и познаје рад на рачунарима – поседује ЕЦДЛ сертификат. Учествовала је на више научних скупова у земљи и иностранству.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Нежељена дејства инхибитора тирозин киназе код пацијената са метастатским карциномом бубрега”

Предмет: Доказивање узрочно-последичне везе темсиролимуса и пораста трансминаза код пацијената са метастатским карциномом бубрега, као и узрочно-последичне везе сунитиниба и кожных реакција код исте групе болесника. Испитивање врсте и преваленце нежељених дејстава иматиниба.

Хипотезе:

- Постоји повезаност примене темсиролимуса код особа са метастатским карциномом бубрега и оштећења јетре
- Постоји повезаност примене сунитиниба код болесника са метастатским карциномом бубрега и појаве промена на кожи
- Преваленца нежељених дејстава иматиниба је већа од запажене у пререгистрационим клиничким студијама

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је положио усмени докторски испит и објавио два рада у домаћим часописима са рецензијом, у којима је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- Петровић Б, Радуловић С, Јанковић С. Dermatological adverse effects of sunitinib in patients with renal cell carcinoma: case-control study. Acta Medica Medianae 2009; 48(3): 5-8.
- Петровић Б, Радуловић С, Јанковић С. Hepatotoxicity of temsirolimus in therapy of renal cell carcinoma: case-control study. Pharmaca Iugoslavica 2008; 43(1-2): 17-24.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Темсиролимус је инхибитор мТОР киназе који спречава функцију онкопротеина мТОР и инхибира деобу ћелија и раст тумора. Интравенски препарат темсиролимуса су одобриле ФДА у мају 2007 године, и Европска агенција за медицину (ЕМЕА) у новембру 2007 године за третирање пацијената са узнапредовалим карциномом бубрежних ћелија (РЦЦ).

Киназа мТОР (mammalian target rapamicin) представља компоненту интрацелуларних сигналних путева укључених у раст и пролиферацију ћелија као и у одговор таквих ћелија на хипоксију. Темсиролимус се везује за интрацелуларни протеин ФКБП-12, и тако формира комплекс који инхибише мТОР сигнале. Ремећење мТОР сигнала спречава продукцију протеина који регулишу прогресију кроз ћелијски циклус и ангиогенезу.

Уопште гледано, темсиролимус је веома ефикасан код пацијената са поменутиим тумором, али има нежељена дејства која су обично средње или умерене тежине. Најчешћа нежељена дејства код пацијената на терапији темсиролимусом су осип, мучнина, малаксалост, инфламација мукозних мембрана, анорексија, анемија.

На основу података из бројних клиничких испитивања фазе ИИ и ИИИ, запажена су следећа нежељена дејства темсиролимуса (учесталост је приказана у загради): осип (47%), малаксалост (51%), упала слузнице (41%), мучнина (37%), едем (35%), и анорексија (32%).

Неке студије показују да се могу јавити и озбиљније реакције на темсиролимус: хиперсензитивне реакције (црвенило, болови у грудима и/или отежано дисање), хипергликемија, интерстицијска болест плућа, перфорација црева и престанак

рада бубрега. Најчешће промене вредности лабораторијских тестова запажене код примене темсиролимуса су анемија (94%), хипергликемија (89%), хиперлипемичка (87%), хипертриглицеридемија (83%), повећан ниво алкалне фосфатазе (68%), АСТ (38%), креатинина у серуму (57%), лимфопенија (53%), хипофосфатемија (49%), тромбоцитопенија (40%), и леукопенија (32%).

Сунитиниб је мали, липофилни, синтетички молекул, инхибитор тирозинкиназе, рецептора за васкуларни фактор раста. Сунитиниб спречава активацију тирозинкиназе након њеног везивања за васкуларни фактор раста. У „ин витро“ и „ин vivo“ условима, сунитиниб инхибише ангиогенезу, и спречава ширење метастазе, која зависи од новоформираних крвних судова. Одобрен је од стране ФДА (Америчка агенција за храну и лекове) у јануару 2006.године, за лечење пацијената са узнапредовалим карциномом бубрежних ћелија (РЦЦ) или пацијената са гастроинтестиналним стромалним туморима (ГИСТ) отпорним на иматиниб. Примењиван је у студијама широм света са значајном ефикасношћу код пацијената са поменутиим туморима. Његова ресорпција је веома добра, а максималну концентрацију у организму постиже 6-12 сати након примене лека. Метаболизмом у јетри, који врши хепатички цитохром П450 ензим ЦИП₃А₄, настаје активни метаболит лека одговоран за дејство. Екскреција се у највећој мери обавља путем фецеса (61%), и реналном елиминацијом (16%). Сунитиниб се примењује орално, а препоручена терапија је једна капсула ујутру 28 дана, након чега се направи 14 дана паузе. Није примећена интеракција са било којом врстом хране.

Генерално гледано, веома је ефикасан код пацијената са поменутиим туморима, али са нежељеним дејствима која су обично средње или умерене тежине. Најчешћа нежељена дејства код пацијената на терапији сунитинибом су мучнина, дијареја, депигментација повраћање. Међутим, постоје скорији подаци о нежељеним дејствима сунитиниба на кожи, која се манифестују оштећењем и десквamacијом коже дланова и/или стопала код пацијената који су били изложени већим дозама лека (≥ 75 мг на дан). Овај синдром такође прати и класичне неопластичне чиниоце као што су флуороурацил или доксорубицин, али је и клинички упечатљивија реакција коже стопала и дланова која се појављује са сунитинибом. Уобичајени чиниоци узрокују појаву распрострањеног црвенила и отока, праћени болом на длановима и стопалима. У претходним клиничким студијама, сунитиниб је повезан са осипом и десквamacијом коже која постаје подложна крварењу.

Иматиниб је још један инхибитор тирозинкиназе чија ће се нежељена дејства пратити у овој студији. Иматиниб је индикован за лечење хрониче мијелоидне леукемије и гастроинтестиналног стромалног тумора. Од нежељених дејстава најчешћа су оштећења костне сржи и гастроинтестиналне тегобе, укључујући инфламаторну болест црева и гастроинтестинално крварење.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљ. Ова студија је дизајнирана са циљем да докаже повезаност између примене лекова инхибитора тирозин- и других киназа новије генерације, који се користе у

лечењу карцинома бубрега и других малигних болести, и испољених нежељених дејстава.

Први циљ студије је да утврди повезаност примене темсиролимуса код особа са метастатским карциномом бубрега и оштећења јетре

Други циљ студије је да утврди повезаност примене сунитиниба код болесника са метастатским карциномом бубрега и појаве промена на кожи.

Трећи циљ студије је да утврди преваленцу нежељених дејстава иматиниба.

Значај. Резултати ове студије ће указати да се изврстан степен хепатотоксичности може очекивати код примене темсиролимуса, и да би било потребно контролисати ниво ензима јетре у серуму најмање једном недељно, посебно у току првог месеца терапије. Висока ефикасност темсиролимуса оправдава његову примену код пацијената са карциномом хелија бубрега.

Студија на пацијентима који су узимали сунитиниб указаће на повезаност између примене сунитиниба код пацијената са метастатским карциномом бубрега и запажених нежељених промена на кожи. У супротности са чињеницом да се очекују нежељени дерматолошки ефекти сунитиниба блаже природе, даље истраживање његове патофизиологије је неопходно као предуслов за развој корисних стратегија за превенцију или редукцију интензитета овог нежељеног дејства.

Студија преваленце нежељених дејстава иматиниба ће допринети бољем планирању дозних режима овог лека и превенцији нежељених дејстава.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

У досадашњим студијама нежељених дејстава темсиролимуса и сунитиниба узрочно последица веза између примене ових лекова и појаве хепатотоксичности, односно кожне оспе, није била са сигурношћу потврђена. Ова докторска теза би требало да помогне у утврђивању безбедносног профила темсиролимуса и сунитиниба код пацијената са метастатским тумором бубрега. Такође, досадашње студије дају различите податке о преваленци нежељених дејстава иматиниба, па ће се овом студијом утврдити права вредност преваленце.

2.7 Методе истраживања

Студијске групе

Студијом су обухваћени сви пацијенти са метастатским карциномом бубрега лечени на Институту за онкологију и радиологију Србије у Београду од 1.јануара 2000.год.-1.априла 2007.год. Спровешће се две студије типа случај/контрола. У првој студији у првој групи је обухваћено 9 пацијената (просечне старости $59,2 \pm 7.2$ година) који су узимали темсиролибус 25 мг недељно, 4 недеље (“случајеви”). У контролној групи биће 14 пацијената (просечне старости 54.6 ± 9.8 година) на стандардној терапији (интерферон алфа (6 И.Ј. три пута недељно) и винбластин (10 мг два дана у циклусу). Контролна група ће бити формирана тако што ће се за сваки “случај” пронаћи један или два пацијента, сличних са “случајем” по следећим карактеристикама: старост, пол, нефректомија, хронична обољења (дијабетес мелитус,

хипертензија, срчана обољења) и стадијум карцинома како би резултати истраживања били што приближнији и веродостојнији.

Прате се биохемијски параметре оштећења ћелија јетре на доласку, а потом сваке четири недеље након увођења терапије: трансаминазе (аспартат, аминотрансфераза - АСТ и аланин аминотрансфераза - АЛТ), алкална фосфатаза - АП, лактат дехидрогеназа - ЛДХ, гама глутамин трансептидаза или трансфераза - γ -ГТ, билирубини (директни и укупни), и протеинограм.

У другој студији у првој групи је укључено 12 пацијената који су узимали сунитиниб (50 мг дневно, 28 дана, затим 14 дана пауза, 4 недеље) (“случајеви” у даљем тексту), док ће у контролној групи бити 14 пацијената на стандардној терапији (интерферон алфа (6 И.Ј. три пута недељно, 4 недеље) и винбластин (10 мг два дана у циклусу)). У групи “случајева” је укључено 8 мушкараца и 4 жене (просечне старости 53.3 ± 11.1 година), док ће у контролној групи бити 11 мушкараца и 3 жене (просечне старости 54.6 ± 9.8 година).

Сви пацијенти се пореде по старости, полу, нежељеним дејствима сунитиниба на кожи, нефректомији, хроничним обољењима (дијабетес мелитус, хипертензија, срчана обољења) и стадијуму карцинома.

На крају сваког циклуса пацијенти ће бити подвргнути клиничким тестирањима у циљу праћења ефикасности терапије, и појаве потенцијалних нежељених дејстава лека:

- физикални преглед
- комплетне биохемијске анализе крви и урина
- ултразвучни прегледи
- 12-канални електрокардиограм (ЕКГ) у трипликату у размаку од 2 минута.

Трећу студијску групу ће чинити чланови Удружења болесника са хроничном мијелоидном леукемијом који су у току лечења примали иматиниб. Они ће бити анкетирани структурираним упитником, који ће омогућити откривање до сада познатих и неочекиваних нежељених дејстава. Анкетирање болесника ће се обавити у току једне недеље крајем 2010. године, слањем упитника на кућну адресу.

Статистичка обрада

Ризик испољавања нежељених дејстава у групи пацијената који су узимали темсиролимус и сунитиниб биће исказан помоћу вредности оддс ратио (ОР). Значајност разлика између “случајева” и контролне групе у другим карактеристикама пацијената, тестираће се Студентовим т-тестом за нормално дистрибуиране, континуалне податке. Помоћу вишеструке логистичке регресије анализираће се међусобни утицај година и пола код пацијената који су били под терапијом темсиролимуса и сунитиниба. Сва израчунавања биће урађена помоћу СПСС статистичког софтвера, верзија 10. Учесталост нежељених дејстава иматиниба ће бити утврђена дескриптивном статистиком.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

У групи пацијената који су узимали темсиролимус, очекује се повећање појединих параметара (ГГТ, ЛДХ, АП) и њихових серумских вредности на крају

четврте недеље. Присуство хипертензије, срчаних обољења или дијабетес мелитуса не очекује се као разлог за појаву повишених вредности ензима јетре у серуму.

У другој студији код пацијената који су узимали сунитиниб очекују се нежељена дејства на кожи током другог од 3 циклуса узимања сунитиниба. Нежељене појаве се манифестују оштећењем и десквамацијом коже дланова и/или стопала и депигментацијом косе, обрва, браде и бркова, које се након престанка терапије смањују и повлаче.

Разлике између група пацијената у односу на старост, пол, нефректомију, дијабетес мелитус, хипертензију, срчана обољења и стадијуму карцинома не би требало да покажу статистичку значајност.

Очекује се утврђивање више преваленце нежељених дејстава иматиниба од забележене у пререгистрационим клиничким студијама.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Утврђивање повезаности примене темсиролимуса код особа са метастатским карциномом бубрега и оштећења јетре.

Утврђивање повезаности примене сунитиниба код болесника са метастатским карциномом бубрега и нежељених промена на кожи.

Утврђивање преваленце нежељених дејстава иматиниба.

2.10 Научна област дисертације

Медицина. Ужа област фармаковигиланца.

2.11 Научна област чланова комисије

проф. др Слободан Јанковић, председник и потенцијални ментор, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

проф. др Драган Миловановић, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

НС др Синиша Радуловић, члан, научни саветник Института за онкологију и радиологију Србије у Београду, за ужу научну област фармакологија

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, мр пх Бојана Петровић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно

постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитују нежељена дејства новијих инхибитора тирозин- и других киназа.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза мр пх Бојане Петровић под менторством проф. др Слободана Јанковића бити од великог научног и практичног значаја, да се свеобухватно сагледају нежељена дејства нових инхибитора тирозин- и других киназа.

4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **мр пх Бојане Петровић** под следећим коригованим називом **„Нежељена дејства инхибитора киназе код пацијената са метастатским карциномом бубрега”** и одобри њену израду.

Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже проф. др Слободана Јанковића, редовног професора Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

проф. др Слободан Јанковић, председник, потенцијални ментор, редовни професор
Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области
Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

проф. др Драган Миловановић, члан, ванредни професор Медицинског факултета
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

НС др Сениша Радуловић, члан, научни саветник Института за онкологију и
радиологију Србије у Београду.

У Крагујевцу, 7.6.2010.

