

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног Већа Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-646/3-1, од 28. 01. 2015. године, године именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Радета Милића под називом:

„Утицај хируршког лечења неситноћелијског карцинома плућа на хемостази систем испитиван класичним и „point of care“ тестовима“

Чланови комисије су:

- 1. Проф. др Зорица Лазих**, редовни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
- 2. Проф. др Слободан Милисављевић**, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област хирургија, члан
- 3. Проф. др Слободан Обрадовић**, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

2. Извештај комисије о подобности теме

2.1. Биографија кандидата

Др Раде Милић је рођен 08.02.1975. године у Лозници, Република Србија. Основну и Средњу медицинску школу завршио је у Шапцу са одличним успехом.

Дипломирао је на Медицинском факултету у Београду 2001. године са просечном оценом 9,03. Обавезан лекарски стаж обавио је на ВМА током 2002/03. године. Од 2003-2006. године радио је у Гарнизонској амбуланти у Шапцу, на дужности Управника амбуланте.

Специјализацију из пнеумофтизиологије је обавио на ВМА од 2006-2010. године и специјалистички испит положио 15.10.2010. године са оценом - одличан. Од 2011. године обавља дужност Начелника кабинета за плућне болести Специјалистичке поликлинике ВМА.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао је 2011/12 године, изборно подручје „Експериментална и клиничка интерна медицина“. Усмени докторски испит положио је фебруара 2014. године са оценом 10.

Др Раде Милић је асистент на Медицинском факултету ВМА за предмет интерна медицина.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Утицај хируршког лечења неситноћелијског карцинома плућа на хемостазни систем испитиван класичним и „point of care“ тестовима“

Предмет: у овој студији ће се испитати промене хемостазног система код оболелих од неситноћелијског карцинома плућа пре и после хируршког лечења. Испитиваће се хемостазни систем код различитих хистолошких типова неситноћелијског карцинома плућа, у различитим клиничким стадијумима болести и утврђиваће се корелација између хемостазних параметара одређених ротационом тромбеластометријом и класичних параметара.

Хипотезе:

1. Код оболелих од неситноћелијског карцинома плућа постоји хиперкоагулабилност која се мења после хируршког лечења.
2. Постоји сигнификантна разлика у учесталости поремећаја хемостазног система у различитим хистолошким типовима неситноћелијског карцинома плућа и у различитим клиничким стадијумима обољења

2.3. Подобност кандидата

Кандидат има петнаест публикованих радова у међународним и домаћим часописима, као и међународним конгресима. Кандидату су објављена два рада у целини за штампу у рецензираном часопису, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

1. **Milić R**, Plavec G, Stojisavljević M, Tomić I, Šarac S. Mounier-Kuhn-ov sindrom. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(10): 867-70. **M23**
2. **Milić R**, Plavec G, Tufegdžić I, Tomić I, Šarac S, Lončarević O. Nitrofurantoin induced immune-mediated lung and liver disease. *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(6): 536–540. **M23**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Карцином плућа је водећи узрок смрти међу малигним болестима широм света, са проценом да је било 1.800.000 нових случајева (12.9% од свих) и 1.590.000 умрлих (19.4% од свих) у 2012. години. Карцином плућа је најчешћи карцином код мушкараца (1.200.000-16.7% од свих), док је код жена на четвртом месту по инциденци. Венски тромбоемболизам је честа компликација малигнитета и представља хематолошки облик паранеопластичног синдрома. Малигне ћелије активирају систем хемостазе директно производњом молекула са прокоагулантним, фибринолитичким или проагрегацијским својствима и индиректно ослобађањем проинфламацијских цитокина. У клиничкој слици карцинома плућа срећу се две манифестације поремећаја хемостазног система- крварење

(хемоптизије) и тромбоза (артеријске, венске тромбозе и емболизми), које компликују лечење и доприносе морталитету од ове болести.

У бројним студијама је испитивана учесталост, предиктивни и прогностички значај различитих параметара хемостазе у оболелих од карцинома плућа и других малигнитета, као и корелација са клиничким стадијумом болести. У већини студија испитивани су стандардни лабораторијски параметри (број и реактивност тромбоцита, активирано парцијално тромбoplastинско време, протромбинско време, д-димер, тромбин-антитромбин комплекс, антитромбин III, протеин Ц...).

Тромбеластографија је метода за евалуацију целог процеса коагулације крви од почетка формирања тромба до фибринолизе. Мерењем вискоеластичних својстава крвног угрушка, тромбеластографија обезбеђује информације везане за кумулативне ефекте различитих параметара: фактора плазме, тромбоцита, леукоцита у свим стадијумима коагулације и фибринолизе. Недавно, појавом ротационе тромбеластометрије (РОТЕМ) избегнута су ограничења класичне тромбеластографије. Најважније предности су брза доступност резултата, мања осетљивост на механички стрес, покрете и вибрацију и побољшана репродукцибилност.

Примарна употреба ротационе тромбеластометрије је у хирургији у циљу брзе диференцијације између хируршког и коагулопатијског крварења, за праћење ефекта антиагрегацијске, антикоагулантне или прокоагулантне терапије, али се може користити и у истраживачке сврхе. Параметри који се добијају применом ротационе тромбеластометрије су: СТ-clotting time- време од почетка мерења до иницијације формирања тромба, СFT- clot formation time-време од почетка стварања тромба до постизања чврстине од 20mm, α угао-одражава брзину формирања тромба, MCF-maximum clot firmness-максимална чврстина тромба, A10 и A20 вредност одражавају чврстину, односно амплитуду након 10 и 20 минута, раније предвиђају MCF вредност, ML- maximum lysis- одражава проценат губитка стабилности тромба када се тест прекине у некој тачки.

Сагласно препорукама произвођача користе се следећи тестови: InTEM (контактна активација- „унутрашњи пут“ хемостазе), ExTEM (активација путем ткивног фактора- „спољашњи пут“), FibTEM (полимеризација фибрина) и ApTEM (фибринолитички пут).

2.5. Значај и циљ истраживања

Примарни циљ ове студије је да се испитају промене хемостазног система код оболелих од неситноћелијског карцинома плућа пре и после хируршког лечења.

Секундарни циљеви су да се испита хемостазни систем код различитих хистолошких типова неситноћелијског карцинома плућа, у различитим клиничким стадијумима болести и да се утврди корелација између хемостазних параметара одређених ротационом тромбеластометријом и класичних параметара.

Очекујемо да примена ротационе тромбеластометрије покаже предности у препознавању пацијената у повишеном ризику за тромботске компликације, у односу на стандардне тестове хемостазе.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

У досадашњим студијама испитивана је хиперкоагулабилност у пацијената са различитим солидним туморима употребом ротационе тромбеластометрије. Утврђена је преоперативна хиперкоагулабилност код 40% оболелих од различитих интраабдоминалних малигнитета, а код већине пацијената (86%) се она одржавала и 3-4 седмице након операције. Сем тога доказано је и да је преоперативна хиперкоагулабилност била повезана са лимфоваскуларном/перинеуралном туморском инвазијом и вишим стадијумом болести.

2.7. Методе истраживања

За спровођење истраживања добијена је сагласност од Етичког одбора Војномедицинске академије у Београду, као и Начелника организацијских јединица у којима ће истраживање било спроведено. Учествовање у студији би подразумевало потписани информисани пристанак сваког пацијента, односно његовог овлашћеног лица.

Врста студије

У циљу истраживања спровели бисмо клиничку, опсервациону, проспективну аналитичку студију.

Популација која се истражује

Комплетно испитивање било би спроведено на Клиници за грудну хирургију, Клиници за пулмологију, Клиници за анестезиологију и интензивну терапију и на Институту за медицинску биохемију Војномедицинске академије.

Планирано је испитивање пацијената са патохистолошки потврђеним неситноћелијским карциномом плућа, који су на основу одлуке Конзилијума за малигне туморе плућа и плеуре ВМА планирани за хируршко лечење.

Критеријуми за укључивање: пацијенти старији од 18 година, опште стање пацијента према скали Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (тзв. performans status- PS) 0 и 1; ресектабилан неситноћелијски карцином плућа (I, II и ресектабилни IIIa клинички стадијум према седмом издању међународне ТНМкласификације).

Критеријуми за искључивање: трудноћа, други малигнитет, раније утврђени поремећај хемостазе, употреба антикоагулантне, антиагрегацијске (антиромбоцитне) терапије или других лекова који утичу на хемостазни систем (нестероидни антиинфламацијски лекови, гликокортикоиди, орални контрацептиви) и активна инфламацијска обољења.

Студија ће обухватити пацијенте који ће бити оперисани због неситноћелијског карцинома плућа на Клиници за грудну хирургију ВМА. Узорковање за испитивану групу би се обављало по принципу „згодног“ узорка- уз задовољење критеријума за укључење у студију.

Варијабле које ће се мерити:

1. Свим пацијентима ће се пре операције узети анамнеза, урадити физички преглед, електрокардиограм, стандардна постеро-антериорна и профилна радиографија плућа и срца, ехотографија абдомена, компјутеризована томографија грудног коша и горњег абдомена, бронхоскопија, а по потреби и други расположиви дијагностички поступци у циљу адекватног одређивања стадијума болести (позитронска емисиона томографија, сцинтиграфија костију, компјутеризована томографија или магнетна резонанца централног нервног система, плеурална пункција, пункција перикарда...) у складу са Националним водичем добре клиничке праксе за карцином плућа.
2. Анализираће се лабораторијски (општи хематолошки, биохемијски, хемостазни) параметри. Параметри ће бити праћени преоперативно и постоперативно првог и седмог дана, и у периоду од 21-28 дана.
3. Свим оперисаним пацијентима биће анализирани, демографски и клинички параметри: старост, пол, коморбидитети, трајање операције, количина изгубљене крви, количина инфундованих кристалоидних и колоидних раствора, количина надокнађене крви и продуката крви (тромбоцити, концентровани фибриноген, криопреципитат, свежа смрзнута плазма), примена антикоагулантне терапије постоперативно.
4. Биће праћене и компликације- крварење (ниво хематокрита, вредност хемоглобина и број еритроцита) и тромбозе са својим клиничким манифестацијама (тромбоемболијске и исхемијске компликације) као и рани постоперативни морбидитет и морталитет.
5. Од класичних лабораторијских анализа биће праћени основни хематолошки профил (број леукоцита, еритроцита, тромбоцита, хематокрит, вредност хемоглобина), помоћу Advia120, Advia2120, Sapphire; основни биохемијски параметри (глукоза, уреа, креатинин, укупни протеини, албумини), као и Ц- реактивни протеин. Биохемијски параметри ће бити одређивани помоћу Advia1800, Dimension RXLmax, а Ц- реактивни протеин помоћу- Immunohemija BNA II. Стандардним хемостазним тестовима пратиће се активирано парцијално тромбoplastинско време, протромбинско време, тромбинско време, Д-димер, помоћу HEMOSTAZA BCS XP, BCT, а нестандартним тестовима „Point of care“- „ROTEM“ тестом пратиће се нестандартни хемостазни параметри (СТ-clotting time, CFT- clot formation time, α - alpha angle, MCF- maximum clot firmness, A10 i A20 вредност, ML- maximum lysis у тестовима INTEM, EXTEM, FIBTEM i APTEM). Биће одређиван и ниво фибриногена, антитромбина III, ФII, ФV, ФVII, ФVIII, ФX, Ф XII, ФXIII, активност и антиген vonWillebrand-овог фактора (vWFAc и vWFAg), такође помоћу- HEMOSTAZA BCS XP, BCT. Поменути параметри биће одређивани у горе наведеним интервалима. Нестандардни хемостазни тестови („Point of care“) ће бити одређивани помоћу: ROTEM® delta уређаја према упутству произвођача.
6. Подаци о тумору (хистолошки тип, величина, хистолошки градус, статус ресекционих маргина, присуство лимфоваскуларне и/ или перинеуралне туморске инвазије, патолошки ТНМ стадијум).

Снага студије и величина узорка

На основу података из литературе очекује се промена битних параметара хемостазе од најмање 20% у раном постоперативном току. На основу тога добијено је помоћу програма G^* Power 3.1.3, χ^2 теста, предвиђени *effect size* d : 0.4, α 0.05; задата снага студије 0.80 и добијена потребна укупна величина узорка 48.

Статистичка обрада података

Социодемографске карактеристике од значаја биће представљене као арит.средина \pm стандардна девијација (континуалне варијабле), односно као процентуална заступљеност (категоријске варијабле, нпр. пол). Статистичка обрада података вршиће се применом статистичког софтвера „SPSS Statitics v.18.0. Категоријски подаци (пол, присуство поремећаја хемостазе, карактеристике тумора...) поредиће се употребом Хи-квадрат теста или Фишеровог егзактног теста. Лонгитудиналне промене у параметрима хемостазе ће се процењивати помоћу АНОВА теста за понављана мерења уз употребу Бонферонијеве корекције за варијабле са нормалном дистрибуцијом. За непараметарске податке користиће се Фридманов и Вилкоксонов тест ранга са предзнаком. Корелационе анализе вршиће се применом Пирсоновог коефицијента корелације (r). Најнижи ниво статистичке значајности прихватиће се на нивоу $p < 0.05$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

На основу добијених резултата очекује се да ће се моћи издвојити пацијенти са преегзистирајућом променом хемостазног система, односно они са повишеним ризиком за развој тромбоемболијских компликација, на основу чега би се могло превентивно деловати, чиме би се смањио интраоперативни и рани постоперативни морталитет.

За очекивати је да ће се веће промене хемостазног система утврдити код пацијената са вишим стадијумом болести, као и да ће постојати значајне разлике међу различитим хистолошким типовима тумора.

Такође се очекује да ће се моћи издиференцирати хируршко од нехируршког крварења чиме би се избегле непотребне реоперације, као и смањење употребе целе крви интраоперативно и непосредно послеоперативно, а за надокнаду би се користили специфични недостајући фактори хемостазе.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Задатак ове студије је да утврди да ли постоје преегзистирајуће промене у хемостазном систему код пацијената оболелих од неситноћелијског карцинома плућа и како хируршко лечење утиче на хемостазни ситем. Други задатак је да се утврди да ли постоје разлике у хемостазном систему међу пацијентима са различитим стадијумом обољења и међу различитим хистолошким типовима болести. Такође испитаће се корелација између класичних хемостазних параметара и оних добијених применом ротационе тромбеластометрије. Добијени резултати могли би да помогну у превенцији и лечењу тромбоемболијских и хеморагијских компликација код пацијената оперисаних због неситноћелијског карцинома плућа.

2.10. Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже **проф др Марину Петровић**, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Интерна медицина, пулмологија

2.12. Научна област чланова Комисије

- 1. Проф. др Зорица Лазић**, редовни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
- 2. Проф. др Слободан Миљисављевић**, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област хирургија, члан
- 3. Проф. др Слободан Обрадовић**, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

Закључак и предлог Комисије

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова кандидат др Раде Милић, испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука и законом о Универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.
3. Комисија сматра да ће докторска дисертација кандидата др Радета Милића указати да код пацијената са неситноћелијским карциномом плућа постоји преегзистирајућа хиперкоагулабилност која се мења после хируршког лечења.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације др Радета Милића под називом „Утицај хируршког лечења неситноћелијског карцинома плућа на хемостазни систем испитиван класичним и „point of care“ тестовима“и одобри њену израду

Чланови Комисије:

1. **Проф.др Зорица Лазић**, редовни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
-

2. **Проф. др Слободан Милисављевић**, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област хирургија, члан
-

3. **Проф. др Слободан Обрадовић**, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
-

у Крагујевцу, 06.03.2015. године