

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

1. Одлука Наставно-научног Већа Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Наставно-научног Већа Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-1619/3-4 од 26. 02. 2014 године именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Сање Шарац под називом:

„Процена квалитета живота пацијената оболелих од неситноћелијског карцинома плућа лечених хемиотерапијом“

На основу одлуке Наставно-научног Већа Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу формирана је Комисија у саставу:

- 1.Проф.др Снежана Јанчић, редовни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, председник
- 2.Проф. др Драган Стаматовић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
- 3.Проф. др Марина Петровић, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном Већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат др Сања Шарац испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Биографија кандидата

А. Лични подаци

др Сања Шарац је рођена 31.03. 1974. године у Ужицу, Република Србија. Основну школу је завршила у Вишеграду са одличним успехом и просечном оценом 5,00. Средњу медицинску школу завршила у Београду са просечном оценом 5,00. Дипломирала је на Медицинском факултету у Београду 2002. године са просечном оценом **9,14**.

Обавезан лекарски стаж обавила у ВМА током 2003. године. Специјализацију из пнеумофтизиологије је завршила на ВМА и специјалистички испит положила 05.03.2009. године са оценом - **одличан (5)**.

Докторске академске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу уписала је 2010. године. Након завршене треће године Академских докторских студија положила је усмени докторски испит са оценом 10.

др Шарац је асистент на Медицинском факултету ВМА за предмет интерна медицина. До сада је објавила више стручних радова у домаћим часописима и међународним конгресима

Б. Подаци о објављеним радовима

Б.1. Радови објављени у научним часописима међународног значаја (категорија М20)

1. **Šarac S**, Milić R, Zolotarevski L, Slobodan Aćimović S, Tomić I, Plavec G: Primary pulmonary alveolar proteinosis. *Vojnosanit. Pregl.* 2012;69 (11):1005-1008 (M23;3бода)
- 2 Rade Milić, Goran Plavec, Marko Stojisavljević, Ilija Tomić, **Sanja Šarac**. Mounier-Kuhn-ov sindrom. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(10): 867-70. (M23;3бода)
- 3.Rade Milić, Goran Plavec, Ivana Tufegdžić, Ilija Tomić, **Sanja Šarac**, Olivera Lončarević. Nitrofurantoin-induced immune-mediated lung and liver disease. *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(6): 536–540. (M23;3бода)
- 4 Momir M. Šarac, Ivan Marjanović, Aleksandar Tomić, **Sanja Šarac**, Mihailo Bezmarević. Endovascular repair of ruptured aneurism of abdominal aorta. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(1):78/82(M23;3бода)

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Процена квалитета живота пацијената оболелих од неситноћелијског карцинома плућа лечених хемиотерапијом“

Предмет: у овој студији ће се испитивати разлике у квалитету живота између пацијената са узнатредовалим неситноћелијским карциномом плућа (NSCLC) IIIб и IV стадијум болести лечених применом два до четири циклуса хемиотерапије по протоколу paclitaxel-cisplatin и лечених по протоколу gemcitabin-cisplatin у првој терапијској линији. Даље ће се испитивати да ли постоји повезаност квалитета живота са стадијумом болести и одговором на терапију, дужином болести до прогресије и укупним преживљавањем.

Хипотезе:

1. Постоји разлика у квалитету живота пацијената IIIб и IV стадијума NSCLC лечених применом прве линије хемиотерапије по протоколу paclitaxel-cisplatin и по протоколу gemcitabin-cisplatin.

2. Квалитет живота је бољи код пацијената са нижим стадијумом болести и бољим терапијским одговором на хемиотерапију.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат др Сања Шарац положила је усмени докторски испит са оценом 10. У току докторских студија је публиковала 4 рада у научним часописима, од чега је у једном раду први аутор, чиме је испунила услов за пријаву ове докторске тезе

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Карцином плућа чини око 18% свих карцинома и сматра се водећим узроком смрти од малигних болести. Неситноћелијски карцином плућа (NSCLC) чини око 85% свих малигних тумора плућа. Приближно 30% болесника са NSCLC дијагностикује се у раним стадијумима болести (I, II и ресектабилни IIIа стадијум болести). Око 20% има локално одмаклу болест (нересектабилни IIIа и IIIб стадијум) а око 50% већ има метастатску болест (IV стадијум).

Стандардни протокол лечења болесника са добрим перформанс статусом је хемиотерапија са платинским протоколима. Процент одговора на стандардне хемиотерапијске протоколе које чине cisplatin/carboplatin у комбинацији са docetaxelom, paclitaxelom, gemcitabinom или vinorelbinom је око 20 до 35% и просечно време преживљавања је 8 до 10 месеци. Досадашња истраживања указују да још увек није

дефинисан златни стандард којим се постиже најуспешнији одговор на лечење уз минималну токсичност. Ни једна комбинација лекова није се издвојила као златни стандард за ефикасност и подношљивост.

Поред дужине преживљавања, веома је битан и квалитет живота (QOL) . Примарни циљ лечења ових болесника је обезбедити најефикасније лечење са најбољим квалитетом живота. Мерење квалитета живота има за циљ да процени равнотежу између користи од примењене терапије и степена присутне токсичности и као процена укупне успешности терапије. Са циљем да се што објективније искажу симптоми који показују степен квалитета живота дефинисане су разне скале у облику упитника за различите локализације малигног тумора како би што објективније проценили и квантификовали симптоме и параметре повезане са малигном болешћу. За мерења квалитета живота оболелих од карцинома плућа се најчешће користе: The European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30), односно додатак за карцином плућа (EORTC QLQ-LC13)¹ и the Functional Assessment of Cancer Therapy—General (FACT-G). Праћење квалитета живота ових болесника веома је важно и може нас усмерити у одабиру хемиотерапијског протокола, броју примењених циклуса као и да нам укаже на правовремену примену осталих палијативних терапијских поступака.

2.5.Значај и циљ истраживања са становишта актуелности

Основни циљ овог истраживања је да се утврди значајност разлике у квалитету живота међу групама болесника IIIБ и IV стадијума болести NSCLC лечених протоколом paclitaxel-cisplatin и протоколом gemcitabin-cisplatin. У складу са основним циљем постављени су следећи циљеви:

1. Утврдити да ли постоји значајна разлика у квалитету живота болесника у односу на број примењених циклуса хемиотерапије.
2. Утврдити повезаност примене различитих хемиотерапијских протокола са стопом одговора по RECIST критеријумима и укупно преживљавање лечених болесника.
3. Утврдити да ли ће постојати статистички значајна разлика у квалитету живота међу пацијентима са различитим хистолошким подтипом тумора.

На основу добијених резултата ће се сагледати могућност индивидуализованог, рационалнијег, ефикаснијег и социо-економски оправданијег одабира хемиотерапијског протокола, броја примењених циклуса, правовремена детекција токсичних ефеката хемиотерапије и времена примене осталих палијативних терапијских поступака (нпр. зрачна терапија, аналгетици, супституција дериватима крви...).

2.6.Вега истраживања са досадашњим истраживања

Многе спроведене студије поредиле су ефикасност и токсичност између различитих платинских комбинација. Одговор на примењену хемиотерапију процењује се на више начина а најчешће на основу RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) критеријума, међутим у до сада објављеној и нама доступној литератури готово да нема података о разлици у квалитету живота међу групама онколошких болесника IIIб и IV стадијума болести NSCLC, лечених протоколом paclitaxel-cisplatin и протоколом gemcitabin-cisplatin.

2.7. Методе истраживања

У циљу истраживања спровела би се клиничка, опсервациона, проспективна аналитичка студија.

Учешће у студији подразумевало би потписани информисани пристанак сваког пацијента, односно његовог овлашћеног лица.

Истраживањем ће обухватити 130 пацијената са патохистолошки верификованим неситноћелијским карциномом плућа (NSCLC) у IIIб и IV стадијуму болести (према међународној TNM класификацији) који ће одлуком конзилијума за малигне туморе плућа и плућне марамице бити лечени применом прве линије хемиотерапије ро paclitaxel-cisplatin или gemcitabin-cisplatin.

Узорковање за испитивање ће се обављати по принципу „згодног“ узорка- уз задовољење следећих критеријума за укључење у студију:

- 1) старији од 18 година и млађи од 75 година;
- 2) опште стање пацијента према скали Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (тзв. performans status- PS) 0 и 1;
- 3) задовољавајући хематолошки статус (број леукоцита $\geq 3,5 \times 10^9/l$; број тромбоцита $\geq 100 \times 10^9/l$ и хемоглобин $\geq 100g/l$);
- 4) задовољавајућа функција јетре и бубрега (вредности креатинина, урее, билирубина, трансaminaза у референтним границама);
- 5) задовољавајућа срчана функција, без активних аритмија, симптома и знакова конгестивне слабости.

Критеријуми за искључивање из студије би били:

- 1) трудноћа;
- 2) ранија примена хемиотерапије (ХТ) или радиотерапије;
- 3) очекивано преживљавање краће од три месеца;
- 4) присуство метастаза у централном нервном систему.
- 5) истовремено присуство друге малигне болести или тешке системске болести везивног ткива
- 6) пацијенти са аденокациномом који поседују активирајуће мутације EGFR гена (лече се инхибиторима тирозин- киназе у првој линији)

Пацијенти укључени у студију пре терапије ће бити анамнестички и клинички обрађени, урађена комплетна крвна слика, биохемијске анализе (глукоза, уреа, креатинин, протеини, билирубин, трансaminaзе и лактат дехидрогеназа), електрокардиограм, стандардна постеро-антериорна радиографија грудног коша, абдомена, компјутеризована

томографија грудног коша и горњег абдомена, бронхоскопија. По потреби радиле би им се и друге дијагностичке процедуре у циљу адекватног одређивања стадијума болести (сцинтиграфија костију, компјутеризована томографија или магнетна резонанца централног нервног система, плеурална пункција, пункција перикарда...)

На основу захтева електронском поштом, од стране Европског Удружења за Истраживање и Лечење Карцинома (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) одобрен нам је и достављен званични упитник на српском језику који планирамо да користимо у истраживању.

EORTC QLQ-C30 и додатак који се односи на карцином плућа - **EORTC QLQ-LC13** (верзија 3) је упитник за процену квалитета живота оболелих од карцинома Европског Удружења за Истраживање и Лечење карцинома, који је преведен на 81 језик и користи се у студијама широм света.

Сваки пацијент који задовољава критеријуме за укључивање у студију, након потписаног информисаног пристанка, пре почетка лечења попуниће упитник **EORTC QLQ-C30** и **EORTC QLQ-LC 13**. Упитник ће попуњавати и након 2 и 4 циклуса ХТ.

У студији ће се користити следећи хемиотерапијски протоколи:

1. paclitaxel-cisplatin

Првој групи од 65 пацијената вече пре започињања терапије даваће се премедикација (dexamethason 16 mg интравенски, loratadin 10 mg и ranitidin 150 mg орално). Првог дана, уз адекватну рехидрацију, ординираће се paclitaxel у дози 175 mg/m² телесне површине у трочасовној инфузији и cisplatin у дози 75 mg/m² у двочасовној инфузији. Наредни циклус ординираће се 21 дана након почетка претходног.

2. gemcitabin-cisplatin

Другој групи од 65 пацијената првог дана терапије, уз одговарајућу рехидрацију, ординираће се gemcitabin у дози 1000 mg/m² телесне површине у полчасовној инфузији и cisplatin у дози 75 mg/m² у двочасовној инфузији. Друга доза gemcitabina ординираће се осмог дана у дози 1000 mg/m². Наредни циклус ординираће се 15 дана након друге дозе.

Одговор на примењену хемиотерапију процењиваће се на основу RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) критеријума. Процена терапијског одговора вршиће се 21 дан након започињања другог циклуса хемиотерапије и 21 дан након започињања четвртог циклуса, клиничким, радиолошким (стандардна постеро-антериорна радиографија грудног коша, multi-slice компјутеризована томографија грудног коша и горњег абдомена) и ендоскопским методама (бронхоскопија).

- Комплетан одговор (CR)- без доказа о болести.
- Парцијалан одговор (PR)- смањење за најмање 30% у збиру најдужих дијаметара „target“ лезија у односу на вредности пре третмана и без појаве нових лезија.

- Прогресија болести (PD)- увећање за најмање 20% у збиру најдужих дијаметара „target“ лезија у односу на вредности пре третмана или појава нових лезија.
- Стабилна болест (SD)- недовољно смањење да би се сврстало у парцијалан одговор и недовољно увећање да би се сврстало у прогресију болести.

Као „повољан“ одговор на терапију узимаће се CR, PR и SD, а као „неповољан“, односно одсуство одговора PD.

Врста студије

Клиничка проспективна студија

Статистичка обрада

У овој студији биће коришћене дескриптивне и аналитичке статистичке методе. Од дескриптивних биће коришћени апсолутни и релативни бројеви, мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана) и мере дисперзије (SD, IV). Од аналитичких биће коришћени тестови разлике, параметарски и непараметарски. Параметарски тестови који ће бити коришћени у овој студији су т тест, ANOVA поновљених мерења и Linear Mix Model. Од непараметарских биће коришћени Ni-kvadrat тест, Mann-Whitney U тест, Friedman тест, Wilcoxon тест. Подаци ће бити систематизовани и обрађени помоћу SPSS 15.0 (SPSS Inc, Čikago, Illinois, SAD) софтверског пакета. Резултати ће бити приказани табеларно и графички помоћу кружног, стубичастог и boxplot дијаграма.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

1. Очекује се да ће постојати статистички значајна разлика у квалитету живота међу групама пацијената лечених различитим хемиотерапијским протоколима.

2. Очекује се да ће постојати статистички значајна разлика у квалитету живота међу пацијентима са различитим хистолошким типом тумора.

3. Очекује се да ће стадијум болести бити у обрнутој корелацији са квалитетом живота пацијената.

4. Одговор на терапију ће бити у директној корелацији са бољим квалитетом живота.

2.9.Оквирни садржај дисертације

Будући да већина пацијената са NSCLC у време дијагностиковања има узрапредовалу болест (IIIb и IV стадијум) и да је хемиотерапија и/или радиотерапија најбоља расположива терапијска опција за контролу болести и продужење укупног преживљавања, то је задатак ове студије да утврди значајност разлике у квалитету живота између пацијената са узрапредовалим NSCLC (IIIb и IV стадијум болести) лечених применом два до четири циклуса хемиотерапије по протоколу paclitaxel-cisplatin и лечених по протоколу gemcitabin-cisplatin у првој терапијској линији, Други задатак је да се утврди да ли постоји значајна разлика у квалитету живота болесника у односу на број примењених циклуса хемиотерапије. Добијени резултати би могли да укажу на разлике у квалитету живота између пацијената лечених различитим хемиотерапеутским протоколима, као и на могућност рационалнијег, ефикаснијег индивидуалног одабира хемиотерапијског протокола

2.10.Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија се предлаже проф др сц мед Ружица Козомара, ванредни професор Медицинског факултета ВМА, за ужу научну област Максилофацијална хирургија

2.11.Научна област дисертације

Медицина, Онкологија, пулмологија

2.12.Научна област чланова Комисије

- 1.Проф.др Снежана Јанчић,редовни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, председник
- 2.Проф. др Драган Стаматовић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
- 3.Проф. др Марина Петровић, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

Закључак и предлог Комисије

1. На основу досадашњег научноистраживачког рада и публикованих радова кандидат др Сања Шарац, 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 Сање Шарац указати да у болесника са NSCLC постоје разлике у квалитету живота између пацијената лечених различитим хемиотерапеутским протоколима, као и на могућност индивидуалног одабира хемиотерапијског протокола
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације др Сање Шарац под називом „**Процена квалитета живота пацијената оболелих од неситноћелијског карцинома плућа лечених хемиотерапијом**“ и одобри њену израду

Чланови Комисије:

24.04.2014
У Крагујевцу

1. Проф. др Снежана Јанчић, редовни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, председник
2. Проф. др Драган Стаматовић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. Проф. др Марина Петровић, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

