

аУНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ: МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени подобности теме и кандидата за израду докторске тезе

ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањалуци
Сенату Универзитета у Бањалуци

Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањалуци број 18-359/2014 од 16.06.2014. године, именована је Комисија за оцјену подобности теме Мр сц.мед. Саше Јунгића за израду докторске тезе под називом „Значај примјене инхибитора ангиогенезе у лијечењу метастатског колоректалног карцинома“.

Комисија у саставу:

1. Проф. Др Душан Јовановић
2. Проф. Др Радослав Гајанин
3. Проф. Др Бранислава Јаковљевић

прегледала је материјал у вези са Пријавом теме докторске тезе кандидата Мр. Сц. Мед. Саше Јунгића и доноси следећи

ИЗВЈЕШТАЈ О ОЦЈЕНИ ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ И КАНДИДАТА ЗА ИЗРАДУ
ДОКТОРСКЕ ТЕЗЕ

1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ, НАУЧНА И СТРУЧНА ДЈЕЛАТНОСТ КАНДИДАТА

1.1. Основни подаци и биографија кандидата

Основни подаци:

Кандидат: Саша Јунгић
Адреса: Јована Дучића 104
Телефон: +38765538833
Електронска пошта: sago@inecco.net

Биографија:

Образовање:

Мр сци. Др Саша Јунгић је рођен 11.02.1966. год. у Бањалуци. Основну школу и средњу Медицинску школу завршио је у Бањалуци.

Медицински факултет Универзитета у Бањалуци завршио је 1994.

Специјализацију из интерне медицине завршио је 2002 на Медицинском факултету Универзитета у Бањалуци.

2004. је завршио усмјерену специјализацију из Онкологије на Институту за онкологију и радиологију на Медицинском факултету Универзитета у Новом Саду.

2013. год. је одбранио магистарску тезу на Медицинском факултету Универзитета у Бањалуци на тему: *Капецитабин/иринотекан/бевацизумаб у првој линији узнапредовалог/метастатског колоректалног карцинома – рани резултати, нежељени ефекти.*

2009. год. је стекао звање Примариус.

Запослење и професионална каријера

1994 – 1996. Дом Здравља Кнежево, РС-Љекар опште праксе у примарној здравственој заштити.

1996 – данас. Клиника за Онкологију, Универзитетска болница - Клинички Центар Бањалука.

1998 – данас. Сарадник на Катедри за Онкологију на Медицинском факултету Универзитета у Бањалуци.

2002 – 2006. Национални представник младих онколога БиХ, радне групе при Европском удружењу онколога („ESMO“).

2003. Члан радне групе Министарства здравља и социјалне заштите РС за израду Водича добре клиничке праксе за превенцију масовних незаразних болести.

2004 – 2012. Национални координатор за малигне болести РС.

2007 – 2009. Експерт у Комисији за лијекове Агенције за лијекове РС.

2009 – 2012. Предсједник Комисије за листу цитостатика ФЗО РС.

2009 – данас. Члан Комисије за лијекове Агенције за лијекове и медицинска средства БиХ.

2010. Повеља Коморе доктора медицине за организацију здравствене службе.

Учесник је више конгреса и симпозијума у земљи и иностранству. Аутор је више стручних и научних радова објављених у домаћим и страним часописима. Члан је Удружења онколога Републике Српске, Друштва доктора медицине Републике Српске, Европског удружења онколога.

Говори енглески језик.

Ожењен је и отац је двоје дјеце.

1.2. Библиографија

Магистраски рад:

„Капецитабин/иринотекан/бевацизумаб у првој линији узнапредовалог/метастатског колоректалног карцинома – рани резултати, нежељени ефекти“

Радови објављени у рецензираним часописима након одбране магистарске тезе:

1. Јунгић С, Кецман-Малчић Г, Ракита И, Јовановић Д, Гајанин Р, Марић З, Тубић Б, Гојковић З, *Bevacizumab in combination with irinotecan and capecitabine as first-line tretment for mCRC-efficacy and safety*, *Annals of Oncology*, 2014, 25 (2): 68
2. Јунгић С, Гојковић З, Ракита И, Малчић Г, Враћеш Ж, Марић Г, Рашета Р, Николић П, Јаковљевић Б, Мијатовић С, Дашић П, Вјештица М, Рожић Ј, Вижин М. *Колоректални карцином*, VI међународни конгрес Екологија, здравље, рад и спорт, п 42-52.
3. Фигурек А, Вјештица М, Гојковић З, Јованић Ј, Јунгић С, Дашић П; *Карцином желуца и целијакија*; 50. Канцеролошка недеља Србије, п 80.

Књиге објављене након одбране магистарске тезе:

1. Јунгић С, гл.уредник, *Карцином простате – приручник за пацијенте*, Удружење онколога Републике Српске, 2014
2. Јунгић С, гл.уредник, *Малигни тумори гастроинтестиналног тракта – Алгоритми и протоколи за клиничку праксу* Удружење онколога Републике Српске, 2014
3. Јунгић С, гл.уредник, *Малигни тумори гастроинтестиналног тракта – „ESMO“ Водичи за клиничку праксу*, Удружење онколога Републике Српске, 2014

Радови објављени у рецензираним часописима прије одбране магистарске тезе:

1. Јунгић С, Тубић Б, Скрепник Т, *The role of biomarkers in the development of novel cancer therapies*, Drug Metabol Drug Interact. 2012 May 30;27(2):89-99. doi: 10.1515/dmdi-2011-0036. Review. PMID:22706232[PubMed - indexed for MEDLINE]
2. Мрђановића Ј, Јунгић С, Шолајића С, Богдановића В, Јуришић В, *Effects of orally administered antioxidants on micronuclei and sister chromatid exchange frequency in workers professionally exposed to antineoplastic agents*, Food Chem Toxicol. 2012 Aug;50(8):2937-44. doi: 10.1016/j.fct.2012.04.027. Epub 2012 Apr 21. PMID:22546365[PubMed - indexed for MEDLINE]

Књиге објављене прије одбране магистарске тезе:

1. Стоисављевић-Шатара С, Добрић С, Миловановић С, В Марковић-Пековић, Керић Љ, Јунгић С, Тубић Б, *Регистар лијекова Републике Српске са основама фармакотерапије 2008*, Агенција за лијекове РС, Бањалука 2008.
2. Јунгић С, Тубић Б, *Регистар лијекова Босне и Херцеговине 2011*, Агенција за лијекове и медицинска средства БиХ, Бањалука 2011.
3. Продановић Н, Маринковић Т, Савић Ј, Врањеш Ж, Јунгић С, Грбавац Е, Шврака Д, Турић М; *Алгоритамски водич за приступ и лијечење акутног и хроничног бола*, Бањалука 2010.

2. ЗНАЧАЈ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

2.1. Значај истраживања

Кандидат у вези са значајем истраживања даје низ података који указују на велики број обољелих од карцинома дебелог цријева. Карцином дебелог цријева има упадљиво различиту инциденцу у појединим дијеловима свијета. У афричким и азијским земљама инциденца је врло ниска, у Нигерији нпр. 3-4/100000 или у Гамбији чак свега 1,3 случаја годишње на 100000 становника, док је у Сјеверној Америци, европским земљама и Аустралији врло висока, у неким регијама (Конектикат) чак са око 50 па и више случајева на 100000 становника. У високо развијеним земљама колоректални карцином ("CRC") представља једну од најучесталијих неоплазми. Сматра се да у свијету годишње од овог тумора оболи преко 600000 особа, од тога 150000 само у САД-у. Географска неравномјерност није у вези са различитим генетским карактеристикама појединих популација, већ је последица разлика у саставу и начину исхране. Студије миграната показују да су припадници популације из подручја са ниском инциденцом, пресељењем у земље гдје је ова болест учестала и прихватајући нови начин исхране, показали исту инциденцу обољевања као и старосједиоци. Инциденца обољевања од "CRC" у САД, Канади, Европи и Аустралији за мушкарце износи 15-20/100000, а за жене 8-12/100000. Највиша инциденца у ЕУ је у Луксембургу, Ирској, Данској и Њемачкој, а најнижа у Грчкој, Шпанији и Португалу. Задњих година биљежи се годишње повећање инциденце за мушкарце 8% и за жене 4%. На жалост, таква тенденција раста инциденце постоји и на нашим просторима. У Европи 2006. године регистровано је 412 900 нових случајева колоректалног карцинома ("CRC"). Ово представља 12.9% свих карцинома. Колоректални карцином је одговоран за 217 400 смрти у Европи у 2006. години. Ово представља 12.2% свих смрти од карцинома. Отприлике 25% пацијената приликом постављања дијагнозе има развијене метастазе, а скоро 50% пацијената са колоректалним карциномом ће развити метастазе што доприноси високој стопи смртности од колоректалних карцинома. У Републици Српској, према подацима Института за заштиту здравља Републике Српске у 2011. години регистровано је укупно 588 новообољелих од колоректалног карцином (351 мушкараца и 237 жена).

Приступ у лијечењу метастатског колоректалног карцинома (“mCRC”) мјењао се годинама са развојем лијекова за третман ове болести. Почетком 60’-тих година прошлог вијека терапија “mCRC”-а заснивала се на примјени 5-флуороурацила (5-FU) у комбинацији са биомодулатором леуковорином (LV) и то је била ера монохемиотерапије. Период укупног преживљавања био је око 12 мјесеци, период без прогресије болести око 6 мјесеци, а “*Respons Rate-RR*” 20 %. Касније, почетком овог вијека у терапију су уведене нове молекуле (иринотекан, оксалиплатина, капецитабин) што је условило и креирање нових хемиотерапијских протокола (“FOLFOX, FOLFIR, IFL, CAP + OXA, XELIRI, XELOX”). Наступила је ера полихемиотерапије. Период укупног преживљавања продужио се на око 20 мјесеци, период без прогресије болести продужио се на око 8 мјесеци, а “*Respons Rate-RR*” је повећан на 50 %. Нови хемиотерапијски протоколи повећали су цијену лијечења “mCRC”. Посљедњих година свједоци смо увођења биолошких лијекова у третман “mCRC”-а (бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб, афлиберцепт). Наступила је ера биологије. Комбиновање, односно увођење биолошких лијекова у хемиотерапијске протоколе за третман “mCRC”-а довело је до продужетка укупног преживљавања (“OS”) на 25 мјесеци, период преживљавања без прогресије болести (“PFS”) продужен је на 12 мјесеци, а “RR” је повећан на 70 %. Наравно, увођењем нових терапијских принципа дошло је и до повећања цијене терапије што данас представља ограничавајући фактор у примјени биолошких лијекова.

Већина пацијената са колоректалним карциномом има метастатску болест која иницијално није ресектабилна. Важно је одабрати пацијенте са иницијално нересектабилном болешћу, а код којих метастазе могу постати погодне за ресекцију након постизања доброг одговора на комбиновану хемиотерапију.

Циљ лијечења “mCRC” је превести код пацијената иницијално нересектабилни метастатски колоректални карцином у ресектабилни колоректални карцином уз прихватљив токсични профил и добар квалитет живота („*Quality of Life- QoL*”). Објављени резултати у међународним часописима показују предности увођења једног од биолошких лијекова у наведене стандардне терапијске шеме. Терапијске комбинације са биолошким лијековима препоручују се као прва линија терапије у лијечењу “mCRC” [1]. Потентни протоколи којима се додаје инхибитор ангиогенезе полако претварају ову болесту у хроничну уз одличан или задовољавајући “QoL” али и могућност “*downsizing*” и друге операције. Циљ лијечења је претворити “mCRC” у хроничну болест.

Америчко регулаторно тјело за храну и лијекове (“FDA”) одобрило је примјену бевацизумаба 2004, на основу резултата секвенцијалних студија гдје су у првој кохорти поређена два или више хемиотерапијска протокола без бевацизумаба и у другој кохорти евалуирани су исти хемиотерапијски протоколи са бевацизумабом. Европска Агенција за лијекове (“EMA”) одобрила је примјену бевацизумаба 12.01.2005. на територији ЕУ. Размјера (величина) користи од увођења бевацизумаба у одређени хемиотерапијски протокол варира у зависности од тога ком се протоколу придружује.

За сада нема довољно података који говоре у прилог томе, односно, који је то оптималан хемиотерапијски протокол за комбинацију са бевацизумабом.

2.2. Преглед истраживања

Основни начин лијечења колоректалног карцинома јесте хируршки. Ефекти хируршког лијечења колоректалног карцином изваредни су, по онколошким мјерилима са 50% па и више пацијената трајно изљечених након радикално учињене ресекције. Овакви резултати неупоредиво су повољнији од оних које је могуће постићи код већине малигних неоплазми. Ипак, код знатног броја радикално оперисаних болесника крајњи резултат лијечења је неуспјешан упркос комплетне, наизглед куративне ресекције тумора. Немогућност хирургије да сама ријеша проблематику колоректалног карцинома већ деценијама подстиче трагања за другим модалитетима лијечења. За радиолошки третман погодни су само тумори ректума. Радиотерапијски приступ карциному ректума може бити куративан, палијативан, комбинован са хируршким третманом (преоперативно, интраоперативно, постоперативно), те комбинован са хемиотерапијом. Радиотерапијски приступ карциному ректума у одеђеним случајевима може бити примаран (транскутана и ендокавитарна радиотерапија, брахитерапија) [2].

Развојем фармаколошке индустрије уведено је више цитостатика којима се покушава побољшати терапијски одговор (5-флуороурацил и фолна киселина) у оквиру адјувантне терапије, а и када је ријеч о узрапредовалим „CRC“ (иноперабилан или метастатски колоректални карцином). Нова палета цитостатика побољшава квалитет живота, продужава вријеме до прогресије болести, као и укупно преживљавање, омогућује стабилизацију болести, или редукцију туморске масе, те накнадну могућност друге операције [3].

Терапијски протоколи, који садрже капецитабин, оксалиплатин, иринотекан - користе се као стандардна прва и друга терапијска линија у лијечењу узрапредовалог колоректалног карцинома. У терапији се данас користе комбинације хемиотерапијских агенаса (флуоропиримидини: „5FU“ или капецитабин), са иринотеканом или оксалиплатином у различитим терапијским комбинацијама (тзв. флуоропиримидински протоколи):

- ⇒ FOLFIRI („5FU“ + иринотекан),
- ⇒ FOLFOX („5FU“ + оксалиплатин),
- ⇒ XELIRI (капецитабин+иринотекан),
- ⇒ XELOX (капецитабин+оксалиплатин) [3].

У новије вријеме се горе наведеним терапијским комбинацијама додају нови биолошки лијекови (бевацизумаб-анти-„VEGF“ или цетуксимаб-анти-„EGFR“), панитумумаб, афлиберцепт.

Код болесника код којих одговор није постигнут примјеном једног хемиотерапијског протокола, оправдан је наставак лијечења другим (иринотекан или оксалиплатин).

Хемодублети: Располовиви хемиотерапеутици у првој линији лијечења су флуоропиримидини (5-флуороурацил/фолинска киселина – „5FU/FA“) у виду 24-28 часовне инфузије два пута седмично, или орални „prodrug“ лијекови (као што је капецитабин, „UFT“, C1), иринотекан и оксалиплатина. Капецитабин успјешно мјења интравенски примјењену „5FU/FA“ у комбинацији са оксалиплатином без погоршања „PFS“ и „OS“. Мање је података који говоре о успјешности комбинације оралних флуоропиримидина и иринотекана имајући у виду да су компаративна клиничка

испитивања још увијек у току. „CAPIRI“ је удружен са високим нивоом дијареје (27 %) градуса 3/4 у „CAIRO“ студији. Подношљивост капецитабина и иринотекана се побољшава уколико се дозе редукују очигледно без смањења ефикасности (укрштена компаративна студија). C1 може безбједно да се комбинује са иринотеканом са компаративном ефикасношћу у односу на „FOLFIRI“.

Бевацизумаб може да се комбинује са појединачним лијековима „5FU/FA“ или са капецитабином, и са свим комбинацијама флуоропиримидина и оксалиплатине или иринотекана. Међутим, бевацизумаб повећава “ORR” за око 10 % када се дода “IFL” протоколу (болус „5FU“, леуковорин и иринотекан) са значајним повећањем “PFS” и “OS”; додаток бевацизумаба флуоропиримидинима и оксалиплатини није довело до повећања одговора (“ORR”).

Цетуксимаб/панитумумаб: цетуксимаб у комбинацији са “FOLFIRI” или са “FOLFOX”, и панитумумаб са “FOLFOX”-ом повећавају одговор “ORR”, посебно код болести која је лимитирана јетром, “PFS” и “OS”. Оба лијека, и цетуксимаб и панитумумаб, активни су само код “KRAS WT” тумора.

Додавање бевацизумаба стандардним хемиотерапијским протоколима, који су базирани на “5FU” и у које је укључен иринотекан (“IFL”) или оксалиплатина (“FOLFOX4”), довело је до повећања укупног преживљавања (“OS”) код пацијената са mCRC-ом [4-6].

Такође, период без прогресије болести (“PFS”) значајно је побољшан код пацијената којима је додан бевацизумаб на стандардни терапијски протокол за третман “CRC”-а.

Преживљавање, као и укупан терапијски одговор били су слично побољшани у фази II клиничког испитивања током којег су поређени протоколи „5FU/FA“ са бевацизумабом у односу на сам „5FU/FA“, у третману узнапредовалог/метастаског “CRC”-а [7,8].

Мета-анализа смртности и “HR”-а показали су значајну предност у преживљавању код пацијената који су примали бевацизумаб [9].

Продужетак преживљавања забиљежен је и код додавања бевацизумаба протоколима са “5FU” који се дају као болус ињекције (“IFL”) и као континуирана инфузија (“FOLFOX”) [10-12].

Бевацизумаб у комбинацији са хемиотерапијом базираној на “5FU” показао је ефикасност и у првој и у другој линији терапије узнапредовалог/метастатског “CRC”-а [1].

Упркос томе што није показано какав је učinак додавања бевацизумаба свим протоколма који су базирани на “5FU” (нпр. “FOLFIRI”), има разлога да се вјерује да било која хемиотерапија која је базирана на флуоропиримидинима има већу (бољу) ефикасност у комбинацији са бевацизумабом, него када се примјени самостално [13-27].

Овај закључак је подржан и поткрепљен резултатима двије велике обсервацијске студије регистроване за прву линију “mCRC”-а – “BRiTE” испитивање у САД (“**B**evacizumab **R**egimens: **I**nvestigation of **T**reatment **E**ffects and **S**afety – **BRiTE**“) и “BEAT” (“**B**evacizumab **E**xpanded **A**ccess **T**rial - **BEAT** study“) испитивање које је спроведено у Европи и Канади. Ове студије су рађене у циљу оцјене сигурносног (безбједоносног) профила бевацизумаба примјењиваног у комбинацији са различитим хемиотерапијским протоколима у различитим социолошким популацијама пацијената са “mCRC”-ом.

Преко 4000 пацијената је праћено у склопу ове двије студије. Резултати ових обсервацијских студија показују да је бевацизумаб у комбинацији са различитим хемиотерапијским протоколима који су базирани на флуоропиримидинима, сигуран; резултати ефикасности бевацизумаба у наведеним терапијским комбинацијама, а добијени из предметних студија, слични су резултатима који су виђени у проспективним рандомизираним клиничким спитивањима [27, 28].

Велика проспективна обсервациона студија („**BriTE**“) извођена је у САД и обухватила је 1953 пацијената. Обсервациона студија током које су сакупљани подаци о преживљавању пацијената са „mCRC“-ом који претходно нису примали терпију, а током посматрања примали су бевацизумаб у комбинацији са хемиотерапијским протоколом за прву линију терапије. Она није била рандомизирана проспективна студија већ је обезбједила „real world“ искуство. Показала је да бевацизумаб има значајну улогу у продужетку укупног преживљавања када се примјењује уз хемиотерапијске протоколе и након прогресије болести. Студија није директно упоређивала протокол са бевацизумабом у односу на протокол са цетуксимабом/панитумабом [29].

Резултати обе велике студије показале су значај бевацизумаба у побољшању „PFS“-а и „OS“-а у комбинацији са хемиотерапијским протоколима за прву линију третмана „mCRC“-а.

С друге стране, укључивање бевацизумаба и повећање вриједности „OS“-а и „PFS“-а праћено је повећањем токсичности. Најчешћа уочена нежељена дејства која су у вези са увођењем бевацизумаба у хемиотерапијски протокол су хеморагија, тромбоза, хипертензија и протеинурија. Хипертензија која се јављала код пацијената који су учествовали у клиничким студијама, контролисана је оралним антихипертензивима; међутим, праћење крвног притиска је неопходно. Гастриинтестиналне перфорације и споро зарастање рана, такође су примјећени код пацијената који су били укључени у клиничка испитивања проведена са бевацизумабом; међутим, инциденца наведених нежељених ефеката је мала.

2.3. Радна хипотеза и циљ 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:

1. Биће статистички сличан укупан терапијски одговор у обе испитиване групе пацијената са „mCRC“-ом, који су у првој линији лијечени примјеном два хемиотерапијска протокола у комбинацији са инхибитором ангиогенезе („XELIRI+BEV *versus* XELOX + BEV“);
2. Биће статистички сличан период преживљавања без прогресије болести (“PFS”) и период укупног преживљавања (“OS”) у обе испитиване групе пацијената са „mCRC“-ом, који су у првој линији лијечени примјеном два хемиотерапијска протокола у комбинацији са инхибитором ангиогенезе („XELIRI+BEV *versus* XELOX + BEV“);
3. Биће прихватљив сигурносни профил у обе испитиване групе пацијената са „mCRC“-ом, који су у првој линији лијечени примјеном два хемиотерапијска протокола у комбинацији са инхибитором ангиогенезе. У групи пацијената

лијечених са „XELIRI+BEV“ биће статистички већи број гастроинтестиналних сметњи, а у групи пацијената лијечених са „XELOX + BEV“ биће статистички већи број неуропатија;

Ради доказивања радне хипотезе кандидат је јасно поставио следеће циљеве истраживања:

1. Упоредити укупан терапијски одговор у две испитиване групе пацијената са “mCRC”-ом, који су у првој линији лијечени хемиотерапијским протоколима у комбинацији са инхибитором ангиогенезе („XELIRI+BEV *versus* XELOX + BEV “);
2. Упоредити период преживљавања без прогресије болести (“PFS”) и период укупног преживљавања (“OS”) у две испитиване групе пацијената са “mCRC”-ом, који су у првој линији лијечени хемиотерапијским протоколима у комбинацији са инхибитором ангиогенезе („XELIRI+BEV *versus* XELOX + BEV “);
3. Упоредити сигурносни профил у две испитиване групе пацијената са “mCRC”-ом, који су у првој линији лијечени хемиотерапијским протоколима у комбинацији са инхибитором ангиогенезе („XELIRI+BEV *versus* XELOX + BEV “);

2.4. Материјал и методе

У ретроспективно-проспективном испитивању планирано је праћење 60 пацијената са “mCRC”-а који су третирани бевацизумабом у комбинацији са хемиотерапијским протоколима за прву линију терапије “XELIRI”, односно “XELOX”, при чему је приближан однос заступљености мушкараца и жена подјељених у 2 групе, на Клиници за онкологију Универзитетско-клиничког центра Бања Лука.

Сви пацијенти имају “mCRC” са претходно верификованом примарном неоплазмом на дебелом цријеву, или ректуму, који нису претходно примали хемиотерапију, или су примали адјувантну или неoadјувантну хемиотерапију, која је завршила 6 мјесеци прије почетка лијечења терапијском шемом која је предмет испитивања. Пацијенти су из цијеле Републике Српске и сви су приказани на конзилијуму за туморе гастроинтестиналног тракта, а којима је одређен хемиотерапијски протокол који је примјењиван уз додатак бевацизумаба. Период праћења пацијената је од 01.01.2012. до 31.12.2014.

КРИТЕРИЈУМИ ЗА УКЉУЧЕЊЕ:

1. Карактеристике болести:

- Дијагноза колоректалног аденокарцинома, дефинисана једним од сљедећег:
 - ⇒ хистолошки потврђен примарни аденокарцином колона или ректума са клиничким или радиолошким доказима о узрапредовалој болести;
- иноперабилна метастатска или локорегионална болест;
- мјерљива болест у складу са Критеријумом процјене реакције код чврстих тумора („Response Evaluation Criteria in Solid Tumors-RECIST“).

2. Претходна/конкурентна терапија:

Биолошка терапија

- Нема стимулираних фактора унутар 24 сата у току првог дана сваког тока.
- Нема конкурентне имунотерапије.

Хемиотерапија

- Најмање 6 мјесеци после адјувантне терапије флуороурацилом са или без левамисола или, са или без леуковорин-калцијумом;
- Без претходног иринотекана, капецатибина и оксалиплатине.
- Без претходне системске хемотерапије метастатске болести.
- Без претходне хепатичне артеријске инфузијске хемиотерапије метастатске болести.
- Без друге конкурентне хемиотерапије.

Ендокринолошка терапија

- Није специфицификована

Радиотерапија

- Најмање 12 мјесеци после адјувантне радиотерапије.
- Дозвољена је претходна радиофреквентна аблација.
- Без претходне радиотерапије за јетру.
- Без претходне радиотерапије за више од 25% коштане сржи костију.
- Без конкурентне радиотерапије.

Хирургија

- Више од 21 дан прије абдоминалне експлорације (са интестиналном ресекцијом или без ње)

Друго

- Без претходне анти"EGFR" - регулисане терапије.
- Дозвољена претходна криотерапија.

3. Карактеристике пацијената:**Доб**

- 18 и више година

Карактеристике статуса

- "ECOG" 0-1

Очекиваност трајања живота

- Минимално 6 мјесеца

Налаза крви

- Хемоглобин ≥ 9 г/дл
- Апсолутни број неутрофила $\geq 1,500/\text{мм}^3$
- Број тромбоцита $\geq 100000/\text{мм}^3$

Налази јетрене функције

- "AST" ≤ 3 пута више од горњег лимита нормалног ("ULN - upper limits of normal")
- Билирубин \leq "ULN"
- Нема претходне постојеће хроничне хепатичне болести (односно, хроничног активног хепатитиса, цирозе) која би могла искључити оперативну ресекцију метастаза.

Налази бубрежне функције

- Креатинин $\leq 1,5$ пута "ULN"

Кардиоваскуларни налази

- Без миокардног инфаркта унутар претходних 6 мјесеци.
- Без клиничког доказа конгестивног срчаног застоја.
- Без значајне кардиолошке болести.
- Без неконтролисане хипертензије.
- Без нестабилне ангине.
- Без конгестивног срчаног застоја.
- Без неконтролисаних аритмија.

Налази гастроинтестиналне функције

- Адекватна орална прехрана са процијењеним доприносом калорија од ≥ 1500 калорија на дан.
- Нема значајне анорексије или учесталог прољева и/или повраћања.

– Нема историје гастроинтестиналног крварења које није било одговарајуће локализовано.

– непостојање метастаза у ЦНС-у

Налази функције ЦНС

Остало

- Без трудноће или дојења.
- Способност толеранције главне операције.
- Без претходних алергијских реакција или познате осјетљивости на химере или мурине терапије моноклоналним антителима.
- Без документоване присутности хуманих антимишићних антителима.
- Без познате алергије на друге компоненте платине.
- Без других тумора унутар 5 година, осим тумора базалних ћелија или сквамозелуларног карцинома коже, карцинома у зачетку, или тумора удружених са мање од 10% вјероватоће смрти унутар 5 година од дијагнозе.
- Без претходне неуропатије \geq стадијума 2.

4. Писани пристанак болесника за провођење дијагностичко-терапијских процедура

- да

КРИТЕРИЈУМИ ЗА ИСКЉУЧЕЊЕ:

- одступања по било којем основу од задатих параметара у критеријумима за укључење.
- прекид терапије на захтјев болесника.

УСЛОВИ ЗА ПРЕСТАНАК/ПРЕКИД АПЛИКАЦИЈЕ ПРОТОКОЛА

- интолеранција или алергија на један од препарата;
- појаве неприхватљивих нежељених ефеката једног или више препарата;
- прогресија болести.

Праћење нежељених ефеката терапије вршиће се према “Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)”.

За евалуацију ефеката користиће се “RECIST” критеријуми (ултрасонографија, хематолошке и биохемијске анализе, компјутеризована томографија, магнетна резонанца, те туморски маркери “СЕА” и “СА” 19-9).

Токсични и нежељени ефекти ће се градити по “NCIC CTC AE, verzija v3.0”, на основу које ће се вршити и евентуална модификација дозе приказана као интензитет дозе (“Dose intensity”).

Статистичка обрада података вршиће се дескриптивним путем и мултиваријационим статистичким методама кориштењем статистичког пакета у склопу “Microsoft Excel 2010”

2.5. Научни допринос истраживања

У литератури нема много радова, а локално нема проведених истраживања, који показују утицај инхибитора ангиогенезе на резултате лијечења и токсични профил лијечења „mCRC“-а када се исти примјењује у комбинацији са различитим хемиотерапијским протоколима. Стога ће планирано истраживање дати значајан допринос у научном погледу.

Инхибитор ангиогенезе - Бевацизумаб („*rhuMab-VEGF, anti-VEGF*“) је рекомбинантно хуманизовано моноклонско антитијело имуноглобулина „G1“ које се састоји од 214 аминокиселина (93% хуманих секвенци и 7 % секвенци поријеклом од миша). Бевацизумаб се селективно веже за све изотипове васкуларног ендотелног фактора раста А („VEGF-A“), кључног медијатора у туморској ангиогенези. „VEGF“ је моћан, специфични фактор раста са добро дефинисаном улогом у нормалном и абнормалном стварању крвних жила. Присутан је у разним нормалним ткивима, али се ствара у сувишку у већини солидних карцинома. У карциному, „VEGF“ промовише раст крвних судова који доносе храну туморским ћелијама.

У лабораторијским студијама на животињама, бевацизумаб инхибира раст неколико различитих типова људских туморских ћелија, укључујући и ћелије канцера колоне.

„VEGF-A“ члан „VEGF“ фамилије фактора раста који настају из тромбоцита, је међу најпотентнијим позитивним регулаторима ангиогенезе и његови биолошки ефекти су посредовани везивањем за два рецептора тирозин киназе („VEGF-1“ и „VEGF-2“).

„VEGF“ је кључни цитокин у развоју нормалних крвних судова, као и у развоју крвних судова у туморима и другим ткивима која пролазе кроз патолошку ангиогенезу. Заправо, физиолошка „VEGF“-посредована ангиогенеза је ријетка код одраслих људи (изузев у зарастању рана и у репродуктивном циклусу код жена). Пошто је ангиогенеза неопходна за раст, прогресију и метастазирање солидних тумора и „VEGF“ и његови рецептори су оцијењени као потенцијални терапијски циљеви. Мета-анализе су забиљежиле да висока густина туморске микроциркулације (индикатор ангиогенезе, као и висока експресија „VEGF“ - значајно предвиђају лоше преживљавање без релапса болести и свеукупно преживљавање код пацијената са колоректалним карциномом.

Резултати до сада проведених студија показали су значај бевацизумаба у побољшању „PFS“-а и „OS“-а у комбинацији са хемиотерапијским протоколима за прву линију третмана „mCRC“-а.

С друге стране, укључивање бевацизумаба и повећање вриједности „OS“-а и „PFS“-а праћено је повећањем токсичности. Најчешћа уочена нежељена дејства која су у вези са увођењем бевацизумаба у хемотерапијски протокол су хеморагија, тромбоза, хипертензија и протеинурија. Хипертензија која се јављала код пацијената који су учествовали у клиничким студијама, контролисана је оралним антихипертензивима; међутим, праћење крвног притиска је неопходно. Гастриинтестиналне перфорације и споро зарастање рана, такође су примјећени код пацијената који су били укључени у клиничка испитивања проведена са бевацизумабом; међутим, инциденца наведених нежељених ефеката је мала.

Резултати планираног истраживања ће указати на утицај увођења инхибитора ангиогенезе у постојеће хемотерапијске протоколе, на резултате лијечења (прије свега на „OS“ и „PFS“) као и на токсични профил терапије. Такође, резултати ће показати који од већ познатих и примјењиваних хемотерапијских протокола, у комбинацији са инхибитором ангиогенезе, показује најбоље резултате лијечења уз најприхватљивији токсични профил. Резултати планираног научног истраживања пружиће помоћ у формирању критеријума за одабир пацијената којима скупа биолошка терапија може бити од помоћи што је од великог значаја у ери рационализације потрошње лијекова, као и жељама да се потребна терапија учини доступном.

2.6. Цитирана литература у поглављу преглед истраживања

1. Welch S, Spithoff K, R. Rumble B, et al. *Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review*, *Annals of Oncology* 2010 (21): 1152-62
2. Eljuga D, Kolarić K, Turić M, *Klinička onkologija*, 1998.
3. Bleiberg H, Role of chemotherapy for advanced colorectal cancer: new opportunities, *Sem. In Oncol*, 1996; 23, 1 (3) 42-50.
4. Giantonio B.J, Catalano P.J, Meropol N.J, et al, *Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200*. *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 1539–44.
5. Jonker D, Earle C, Kocha W, et al, *Gastrointestinal Cancer Disease Site Group, Use of irinotecan combined with 5-fluorouracil and leucovorin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer*. *Curr Oncol* 2001; (8): 60–8.
6. Kocha W, Maroun J, Jonker D, et al, *Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Oral capecitabine (Xeloda) in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer*. *Curr Oncol* 2004 (11): 81–92.
7. Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. *Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study*. *J Clin Oncol* 2008; (26): 2013–19.
8. Kabbinavar F, Schulz J, McCleod M, et al, *Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial*. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3697–705.
9. Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al, *Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer*. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 60–5.
10. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al, *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin in metastatic colorectal cancer*. *N Engl J Med* 2004; (350): 2335–42.
11. Kabbinavar F.F, Hambleton J, Mass R.D, et al, *Combined analysis of efficacy: the additional of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer*. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3706–12.
12. Gordon M.S, Margolin K, Talpaz M, et al, *Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer*. *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 843–50.
13. Figueredo A, Moore M, Germond C, et al, *Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Use of irinotecan in second-line treatment of metastatic colorectal carcinoma*. *Curr Oncol* 2000; 7(1): 29–36.
14. Goldberg R.M, Sargent D.J, Morton R.F, et al, *A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer*. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 23–30.
15. Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al, *Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer*. *J Clin Oncol* 2008; (26): 2006–12.
16. Saltz L.B, Lenz H.J, Kindler H.L, et al, *Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 Study*. *J Clin Oncol* 2007; 25(29): 4557–61.
17. Hochster H.S, Hart L.L, Ramanathan R.K, et al, *Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of*

- metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study.* J Clin Oncol 2008; 26(21): 3523–29.
18. Fuchs C.S, Marshall J, Mitchell E, et al, *Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study.* J Clin Oncol 2007; 25(30): 4779–86.
 19. Fuchs C.S, Marshall J, Barrueco J, *Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study.* J Clin Oncol 2008; (26): 689–90.
 20. Saltz L.B, Cox J.V, Blanke C, et al, *Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med. 2000;(343):905–14.
 21. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al, *Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol. 2000;18:136–47.
 22. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al, *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med. 2004; (350):2335–42.
 23. Saltz L.B, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al, *Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study.* J Clin Oncol. 2008;(26):2013–19.
 24. Tournigand C, André T, Achille E, et al, *FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study.* J Clin Oncol. 2004;(22):229–37.
 25. Rothenberg M.L, Cox J.V, Butts C, et al, *Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non inferiority study.* Ann Oncol. 2008;(19):1720–26.
 26. Giantonio B.J, Catalano P.J, Meropol N.J, et al, 3rd, Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 *Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern cooperative oncology group study E3200.* J Clin Oncol. 2007;(25):1539–44.
 27. Bekaii-Saab T.S, Bendell J.C, Cohn A.L. et al, *Bevacizumab (BV) plus chemotherapy (CT) in second-line metastatic colorectal cancer (mCRC): initial results from ARIES, a second BV observational cohort study (OCS).* J Clin Oncol 28(15s): abstract 3595.
 28. Kozloff M, Hainsworth J, Badarinath S, et al, *Efficacy of bevacizumab plus chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated results from a large observational registry in the US (BRiTE).* J Clin Oncol (Annual Meeting Proceedings) 2006; 24(18s): 155s. (Abstr 3537).
 29. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al, *Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study.* Ann Oncol 2009. doi:10.1093/annonc/mdp233.
 30. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth J.D, et al. *Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol 2005; (23): 3502-8.
 31. Novotny WF, Holmgren E, Nelson B, et al. *Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) does not increase the incidence of venous thromboembolism when added to first-line chemotherapy to treat metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol 2004; 22 (suppl 149): 252s. A3529.

3. ОЦЈЕНА И ПРИЈЕДЛОГ

3.1 Кратка оцјена о научном и стручним квалификацијама кандидата

На основу увида у рад кандидата, приложеној документацију, биографију и

библиографију, закључује се да кандидат мр сц.мед. Саша Јунгић 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 показао инвентивност, мотивацију и успјех у истраживањима из области медицинске онкологије. То потврђују и публиковани радови проистекли из властитих истраживања, као и публикована стручно-научна литература проистекла из међународне сарадње.

Кандидат је такође показао знање и способност у истраживањима у области медицинске онкологије, чиме је стекао властито искуство које преноси у раду са колегама и студентима.

Осим евидентне научне компетентности, кандидат сарађује са међународним стручним и научним организацијама које се баве медицинском онкологијом чиме се континуирано додатно усавршава.

Кандидат Мр сц.мед. Саша Јунгић је вриједан и цијењен члан тима, који је временом доказао да може самостално учествовати у планирању научних пројеката, 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 како са научне тачке гледишта, тако и са могућношћу практичне примјене. Томе говоре у прилог и подаци да се у свијету врше бројна истраживања о потенцијалним лијековима и комбинацијама биолошког лијека и стандардних хемиотерапијских протокола, који би могли да метастатску болест преведу у хроничну. Резултати овог истраживања ће томе у многоме допринијети. Радне хипотезе, циљеви и методологија су јасно дефинисани и изведљиви.

Истраживања у оквиру предложене теме представљају наставак рада кандидата у подручју медицинске онкологије.

3.3 Мишљење о предложеној методи истраживања

Истраживање задовољава критеријуме добро дизајнираног истраживања. Материјал који ће бити обрађен даје нови допринос медицини у цјелини, јер се ријетко налазе истраживања урађена на људима. Кандидат је и навео да су подаци о значају и могућностима увођења биолошких лијекова у терапију метастатског колоректалног карцинома недостатни, те су оваква истраживања неопходна. У анализи резултата и њиховом тумачењу биће коришћена савремена методологија која се користи у савременој медицинској литератури и пракси.

Образак -2

4. ПРИЈЕДЛОГ СА ОБРАЗЛОЖЕНОМ ОЦЈЕНОМ О ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ И КАНДИДАТА

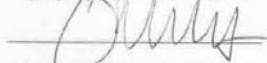
Приједлог теме докторске дисертације кандидата Саше Јунгића, доктора медицине и магистра медицинских наука, под називом „Значај примјене инхибитора ангиогенезе у лијечењу метастатског колоректалног карцинома“ задовољава све критеријуме за Пријаву теме докторске дисертације.

Кандидат је показао способност да јасно дефинише научни проблем и циљеве истраживања након опсежног и детаљног прегледа научне литературе, да влада дизајном истраживања и избором методологије научно-истраживачког рада.

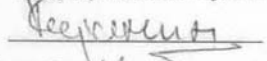
На основу детаљне анализе Пријаве докторске дисертације Комисија упућује позитивну оцјену Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањалуци и Сенату Универзитета у Бањалуци и предлаже да се позитивна оцјена прихвати и одобри, те покрене даљи поступак израде докторске дисертације мр сц.мед. Саше Јунгића

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. др Душан Јовановић



Проф. др Радослав Гајанин



Проф. др. Бранислава Јаковљевић

