

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Dragoslava D. Marjanović

POVEZANOST AKUTNIH UROLOŠKIH I
DIGESTIVNIH KOMPLIKACIJA I DOZNIH
PARAMETARA KONFORMALNE I
INTENZITET-MODULISANE
POSTOPERATIVNE RADIOTERAPIJE
KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

Doktorska disertacija

Beograd, 2019. godina

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Dragoslava D. Marjanović

CORRELATION BETWEEN ACUTE
GENITOURINARY AND
GASTROINTESTINAL TOXICITY AND
DOSIMETRIC PARAMETERS OF
CONFORMAL AND INTENSITY –
MODULATED POSTOPERATIVE
RADIOTHERAPY OF CERVICAL CANCER

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2019

MENTOR: Prof. Dr Vesna Plešinac-Karapandžić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

- Prof. Dr Marina Nikitović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
- Prof. Dr Srđan Đurđević, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu
- Doc. Dr Suzana Stojanović Rundić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu

POVEZANOST AKUTNIH UROLOŠKIH I DIGESTIVNIH KOMPLIKACIJA I DOZNIH PARAMETARA KONFORMALNE I INTENZITET-MODULISANE POSTOPERATIVNE RADIOTERAPIJE KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

Rezime

Uvod: Postoperativna radioterapija smanjuje pojavu recidiva karcinoma grlića materice kod pacijentkinja sa srednjim i visokim patološkim faktorima rizika, ali komplikacije lečenja mogu uticati na kvalitet života. Obzirom na visoke stope preživljavanja kod ranih stadijuma bolesti, kvalitet života je veoma važan kod ovih pacijentkinja. Tehnološki napredak poslednjih decenija doveo je do razvoja modernih, veoma preciznih konformalnih radioterapijskih tehnika. Baziraju se na imidžing tehnikama (CT, MRI i PET), uz upotrebu kompjuterskih sistema za planiranje radioterapije i linearnih akceleratora sa sistemom multileaf kolimatora (MLC). Intenzitetom-modulisana radioterapija (IMRT) je napredni oblik standardne trodimenzionalne konformalne radioterapije (3DCRT), koja omogućava precizno ozračivanje ciljnog volumena uz bolju poštedu okolnih organa od rizika. Ciljevi ovog istraživanja su: evaluacija i poređenje dozimetrijskih parametara za ciljne volumene i organe od rizika IMRT i trodimenzionalne konformalne radioterapije, evaluacija akutne genitourinarne, gastrointestinalne i hematološke toksičnosti ovih pacijentkinja, i procena uticaja dozimetrijskih parametara i konkomitantne hemoterapije na akutnu toksičnost.

Metode: U ovo istraživanje je uključeno ukupno 95 pacijentkinja. Kod 45 pacijentkinja sa ranim operabilnim karcinomom grlića materice, UICC stadijuma I-III, sprovedena je postoperativna eksterna IMRT sa dozom 40-45 Gy u 22-25 frakcija. U kontrolnoj grupi od 50 pacijentkinja sprovedena je 3DCRT. Brahiterapija je primenjena kod svih pacijentkinja, jednom nedeljno ukupnom dozom od 18-24 Gy. Prema patohistološkim faktorima rizika, pacijentkinje su imale i konkomitantnu hemoterapiju Cisplatinom (40 mg/m²), uniformno po grupama.

Analizirani su dozimetrijski parametri pokrivenosti ciljnog volumena i organa od rizika, i upoređeni između dve radioterapijske tehnike. Tokom terapije kod pacijentkinja je praćena pojava akutne gastrointestinalne, urološke i hematološke toksičnosti, koja je klasifikovana prema RTOG kriterijumima. Takođe je analiziran uticaj dozimetrijskih parametara i konkomitantne hemoterapije na akutnu toksičnost.

Rezultati: Između pacijentkinja tretiranih IMRT i 3DCRT tehnikama zračenja, nije bilo statistički značajne razlike u kliničkim i patološkim karakteristikama: starost, histologija, tip operacije, UICC stadijum i prosečna maksimalna brahiterapijska doza na bešici i rektumu. U obema grupama, najčešći tip tumora je bio skvamocelularni karcinom, histološki gradus 2, a većina pacijentkinja je imala UICC stadijum Ib1 i Iib, i inicijalni hirurški tretman radikalnu histerektomiju po Wertheim-Meigs-u.

U oba radioterapijska plana postiguta je adekvatna pokrivenost ciljnog volumena preporučenim vrednostima za PTV95 (IMRT vs 3DCRT; 99.27% vs 99.90%). IMRT planovi su pokazali veću konformalnost u odnosu na 3DCRT planove, sa statistički boljim vrednostima za indekse homogenosti i konformalnosti, ali sa većom maksimalnom dozom (predstavljenom parametrima PTV105 i D2). Utvrđena je statistički značajna razlika za regije organa od rizika koji primaju visoke doze: V45 bešike ($p = 0.000$), rektuma V40 ($p = 0.043$) i V45 ($p = 0.000$), creva V45 ($p = 0.000$) i dozimetrijski parametri koštane srži V20-V45, što potvrđuje bolju konformalnost IMRT planova. Nađena je i značajna razlika u volumenu zdravih tkiva koji primaju dozu od 20 Gy, koja je bila veća kod IMRT, dok nije bilo razlike za volumene koji primaju 10 Gy.

Sa aspekta akutne toksičnosti, između IMRT i 3DCRT grupa nađena je statistički značajna razlika za ukupnu akutnu toksičnost ($p=0.018$), akutnu genitourinarnu toksičnost ($p=0.029$), anemiju ($p=0.043$) i neutropeniju ($p=0.027$), bez razlika za akutnu gastrointestinalnu toksičnost. Pacijentkinje koje su primale konkomitantnu hemoradioterapiju bez obzira na tehniku zračenja, imale su statistički značajno višu ukupnu akutnu toksičnost (CHRT vs RT; $p=0.011$) i hematološku toksičnost ($p=0.001$), u poređenju sa pacijentkinjama kod kojih je sprovedena samo radioterapija. Pacijentkinje sa ≥ 3 ciklusa

hemoterapije imale su skoro duplo povećanje hematološke toksičnosti. U IMRT grupi pacijentkinje sa konkomitantom hemoradioterapijom, u odnosu na pacijentkinje samo sa radioterapijom, imale su statistički češće leukopeniju ($p=0.009$). Slično tome, u 3DCRT grupi u vezi sa primenom hemoterapije, razlika je nađena za anemiju ($p=0.021$) i neutropeniju ($p = 0.029$).

U IMRT grupi nađena je statistički značajna niža vrednost V45 beške kod pacijentkinja sa blažom genitourinarnom toksičnošću (4.11% prema 14.77%, $p = 0.006$). Slično tome, u ovoj grupi pacijentkinje koje nisu imale hematološku toksičnost, imale su niže vrednosti V10-V45 (V10- $p = 0.047$; V20- $p = 0.008$; V30- $p = 0.022$; V45- $p = 0.019$).

Zaključak: Intenzitetom- modulisana radioterapija je visoko konformalna tehnika, povezana sa boljim dozimetrijskim parametrima za organe od rizika. Adekvatna pokrivenost ciljnog volumena postignuta je sa obe radioterapijske tehnike. Kod pacijentkinja tretiranih IMRT tehnikom zračenja nađena je manja ukupna, genitourinarna i hematološka akutna toksičnost. Prisutna je viša hematološka toksičnost kod konkomitantne hemoterapije, nezavisno od primenjene radioterapijske tehnike.

Na osnovu rezultata ovog istraživanja dokazane su prednosti intenzitet-modulisanog zračenja u odnosu na 3D konformalnu radioterapiju, te bi ovaj modalitet lečenja trebalo uvesti u svakodnevnu praksu i omogućiti dugoročno kvalitetniji život pacijentkinja.

Ključne reči: karcinom grlića materice, postoperativna radioterapija, intenzitet-modulisana radioterapija, 3D konformalna radioterapija, dozno-volumni parametri, akutna toksičnost

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Radiologija i nuklearna medicina

**CORRELATION BETWEEN ACUTE GENITOURINARY AND
GASTROINTESTINAL TOXICITY AND DOSIMETRIC PARAMETERS OF
CONFORMAL AND INTENSITY – MODULATED POSTOPERATIVE
RADIOTHERAPY OF CERVICAL CANCER**

Abstract

Introduction: Postoperative radiotherapy reduce recurrence of cervical cancer in patients with intermediate and high-risk pathological factors, but might affects quality of life due to toxicity. According to high overall survival rates, the quality of life is very important in this patients. Technological advances of the last decades have led to the development of modern, highly precise conformal radiotherapy techniques. They are based on imaging techniques (CT, MRI and PET), computer systems for radiotherapy planning and linear accelerators with multileaf collimator system (MLC). Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) is an advanced form of standard three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT), which enables precise conformation of radiation dose to target volume with better sparing surrounding organs at risk. Our goals in this research are: evaluate and compared IMRT and three-dimensional conformal radiotherapy dosimetric parameters for target volumes and organs at risk, evaluate acute genitourinary, gastrointestinal and hematologic toxicity in this patients, and estimate influence of dosimetric parameters and concomitant chemotherapy on acute toxicity.

Methods: This research included a total of 95 patients. A 45 patients with early, operable cervical cancer UICC stage I-III, underwent postoperative external beam IMRT with 40-45 Gy in 22-25 fractions. The control group of 50 patients was treated with 3DCRT. Brachytherapy was applied to all patients with dose of 18-24 Gy, once weekly. According to patohistologic risk factors some of patients also had concomitant Cisplatin chemotherapy (40 mg/m²). An analysis of dosimetric parameters for target volume coverage and organs at risk was performed and compared between two external beam radiotherapy techniques. During treatment patients were monitored for occurrence and grade of acute

gastrointestinal, urological and hematological toxicity which was classified by RTOG acute radiation morbidity scoring criteria. We also analyzed the influence of dosimetric parameters and concomitant chemotherapy on acute toxicity.

Results: There was no statistically significant difference for clinico-pathologic characteristics of patients: age, histology, type of surgery, UICC stage and brachytherapy bladder and rectum maximum dose between IMRT and 3DCRT treated patients. In both groups the most frequent tumor type was squamous cell carcinoma, histologic grade 2 and most patients had UICC stage Ib1 and IIb, with Wertheim-Meigs radical hysterectomy as initially treatment.

Both radiotherapy plans achieved adequate planning target volume coverage described with recommended constraints for PTV₉₅ (IMRT vs 3DCRT; 99.27% vs 99.90%). IMRT plans show better conformity compared to 3DCRT plans, with statistically better values for homogeneity index and conformity index, but with higher maximum dose (represented with PTV₁₀₅ and D₂ parameters). Statistically significant difference between plans was found for bladder, rectum and bowel high dose regions: bladder V45 (p=0.000), rectum V40 (p=0.043) and V45 (p=0.000), bowel V45 (p=0.000), and bone marrow dosimetric parameters V20-V45, and confirm better conformity of IMRT plans. Significant difference was also found for volume of patient body normal tissue receiving dose of 20 Gy, which was higher in IMRT, with no difference for dose of 10 Gy.

From the aspect of acute toxicity, statistically significant difference for overall acute toxicity (p=0.018), acute genitourinary toxicity (p=0.029), anemia (p=0.043) and neutropenia (p=0.027) between IMRT and 3DCRT groups were found without difference for acute gastrointestinal toxicity. Due to chemotherapy administration, regardless to radiotherapy technique, significant difference was found between chemoradiotherapy and radiotherapy group, in overall acute toxicity (CHRT vs RT; p=0.011) and hematological toxicity (p=0.001), the both was higher in patients with combined treatment. Patients with ≥ 3 cycle of chemotherapy showed near doubling increase of hematologic toxicity. In IMRT group according the administration of chemotherapy (chemoradiotherapy vs radiotherapy),

the statistically significant difference for leukopenia was found ($p=0.009$). Similar to that in the 3DCRT group regarding to administration of chemotherapy, difference was found for anemia ($p=0.021$) and neutropenia ($p=0.029$).

Statistically significant lower value of bladder V45 at patients with low genitourinary toxicity (4.11% vs 14.77%, $p=0.006$) in the IMRT group was found. Similarly, in this group patients without hematological toxicity had lower value of bone marrow V20-V45 (V10- $p=0.047$; V20- $p=0.008$; V30- $p=0.022$; V45- $p=0.019$).

Conclusion: Intensity-modulated radiotherapy is a highly conformal technique, associated with better dosimetric parameters for organs at risk. Satisfied target volume coverage was achieved with both techniques, IMRT and 3DCRT. In IMRT treated patients we found lower overall, genitourinary and hematological acute toxicity. Higher hematological toxicity at concomitant chemotherapy, was found despite the RT technique. Based on the results of this research, the advantages of intensity-modulated radiation in relation to 3D conformal radiotherapy have been demonstrated, and this treatment modality should be introduced into everyday practice and allow a longer-term quality patient's life.

Keywords: cervical cancer, postoperative radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, 3D conformal radiotherapy, dosimetric parameters, acute toxicity

Scientific area: Medicine

Narrow scientific field: Radiology and nuclear medicine

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1 Epidemiologija	3
1.2 Etiologija	7
1.2.1 Prevencija cervikalnog karcinoma	9
1.3 Anatomija i histologija	12
1.3.1 Vaskularizacija i limfna drenaža	13
1.3.2 Histopatološka klasifikacija tumora cerviksa	15
1.3.3 Patogeneza skvamocelularnog karcinoma	17
1.4 Širenje karcinoma grlića materice	19
1.5 Simptomatologija i dijagnostika cervikalnog karcinoma	21
1.6 Stažiranje bolesti	24
1.7 Terapijski pristup po stadijumima	27
1.8 Hirurško lečenje	29
1.9 Hemoterapija i imunoterapija	31
1.10 Radioterapija	32
1.10.1 Eksterna radioterapija	34
1.10.1.1 3D konformalna radioterapija	36
1.10.1.2 Intenzitetom –modulisana radioterapija	37
1.10.2 Brahiterapija	45
1.11 Komplikacije	47
1.11.1 Hirurške komplikacije	47
1.11.2 Radioterapijske komplikacije	48
1.11.2.1 Akutne komplikacije	51
1.11.2.2 Hronične komplikacije	53
1.11.2.3 Dozno-volumna razmatranja za predikciju radioterapijskih komplikacija	54
1.11.2.4 Radiosenzitivnost	55
2. Ciljevi rada	57

3. Metode	58
3.1 CT simulacija	59
3.2 Delineacija ciljnih volumena i organa od rizika	59
3.3 Planiranje radioterapije	62
3.4 Evaluacija radioterapijskih planova	64
3.5 Dozimetrijski parametri	66
3.6 Akutna toksičnost	67
3.7 Uticaj dozimetrijskih parametara na akutnu toksičnost	68
3.8 Statistička analiza	68
4. Rezultati	69
4.1 Kliničko-patološke karakteristike pacijentkinja	69
4.2 Dozimetrijsko poređenje pokrivenosti PTV-a	72
4.3 Poređenje dozimetrijskih parametara za organe od rizika	72
4.4 Analiza učestalosti i gradusa akutnih komplikacija	74
4.5 Analiza uticaja dozimetrijskih parametara na akutnu toksičnost	77
5. Diskusija	79
6. Zaključci	89
7. Literatura	91

1. Uvod

Karcinom grlića materice predstavlja jedan od malignih tumora čiji nastanak može da se prevenira, a ukoliko se rano otkrije ima visoke stope kurabilnosti. Primena skrininga u detekciji prekanceroznih lezija i ranih stadijuma oboljenja, kao i uvođenje vakcinacije, dve su važne metode čija je primena poslednjih decenija u razvijenim zemljama rezultirala značajnim smanjenjem incidence invazivnih stadijuma karcinoma grlića materice. Uprkos tome, cervikalni karcinom predstavlja i dalje veliki zdravstveni problem u ženskoj populaciji širom sveta. Svetska zdravstvena organizacija (WHO) i Internacionalna federacija za ginekologiju i akušerstvo (FIGO) tokom 2018. godine pozvali su na eliminaciju karcinoma grlića materice kao zdravstvenog problema.

Srbija se već dugi niz godina nalazi u vrhu liste zemalja po incidenci i mortalitetu u Evropi. Razlog je nedostatak dobro organizovanog skrining programa, ali i nedovoljno razvijena zdravstvena kultura stanovništva. Kod ranih stadijuma bolesti, primarne terapijske opcije su radikalni hirurški pristup i radioterapija (sa ili bez konkomitantne hemoterapije) kao adjuvantna terapija kod pacijentkinja kod kojih postoje patohistološki faktori rizika za relaps bolesti. Početni stadijumi bolesti povezani su sa visokim stopama 5-godišnjeg preživljavanja. Radioterapija se kao jedan od modaliteta lečenja karcinoma grlića materice primenjuje duže od jednog veka, a najčešće kombinacijom transkutane (eksterne) zračne terapije fotonima i brahiterapijom sa radioaktivnim izvorima. Primena postoperativne radioterapije kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice, značajno smanjuje rizik za nastanak lokoregionalnog relapsa bolesti, ali je istovremeno povezana sa povećanom toksičnošću na okolnim zdravim organima i tkivima. Pojava komplikacija može značajno smanjiti kvalitet života lečenih pacijentkinja.

Tehnološki napredak u poslednjih 40 godina, pre svega na polju inženjeringa i kompjuterskih sistema, imao je izuzetan uticaj na razvoj radioterapije i uvođenje savremenih kompleksnih tehnika, kao što je intenzitetom- modulirana radioterapija (IMRT). Cilj zračne terapije oduvek je bio eskalacija doze u ciljnom volumenu uz maksimalnu poštedu okolnih zdravih tkiva, a primena IMRT je to napokon omogućila.

IMRT predstavlja za većinu razvijenih zemalja standardnu opciju eksterne radioterapije. U poređenju sa ranije korišćenim metodama radioterapije, nije nađena značajna razlika u preživljavanju, ali je dokazan značajan benefit u smanjenju učestalosti akutnih i hroničnih postiradijacionih komplikacija.

U našoj zemlji, kao i u drugim zemljama u razvoju, nedostatak adekvatne radioterapijske opreme i veliki broj onkoloških pacijenata, dugi niz godina ograničavali su upotrebu savremenih radioterapijskih tehnika. Implementacija intenzitetom- modulisanе radioterapije u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije nalaže opsežnu analizu mogućnosti dozimetrijskih parametara i efekata zračenja sa aspekta komplikacija i preživljavanja. Ova studija prikazuje jedno od prvih iskustava u Srbiji, a rezultati su predstavljeni u ovoj doktorskoj disertaciji.

1.1. Epidemiologija

Hronične nezarazne bolesti su odgovorne za većinu globalnog mortaliteta, a očekuje se da će maligne bolesti preuzeti prvo mesto kao vodeći uzrok smrti u svakoj zemlji sveta u 21 veku. Incidenca i mortalitet od malignih bolesti u svetu ubrzano rastu, a povezani su kako sa starenjem populacije, tako i sa promenom u prevalenciji i distribuciji faktora rizika za nastanak ovih bolesti (1).

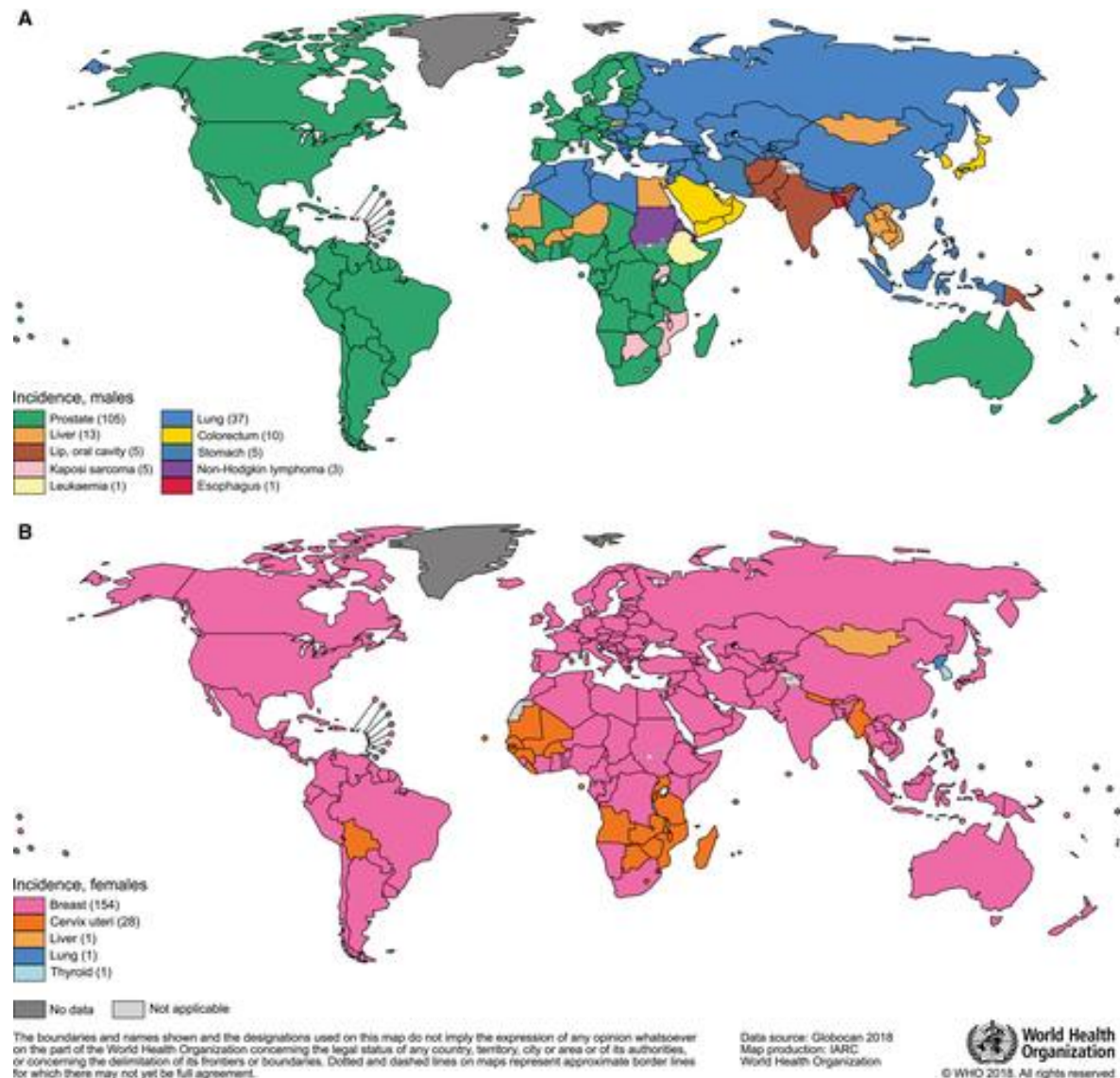
Izveštaj GLOBOCAN 2018 procenjuje da će u 2018. godini biti 18.1 miliona novih slučajeva malignih bolesti i 9.6 miliona smrti povezanih sa ovim bolestima. Udeo Evrope je 23.4% svih slučajeva kancera, i 20.3% smrti povezanih sa njima, iako predstavlja samo 9% svetske populacije (2).

Maligne bolesti predstavljaju skup veoma različitih bolesti, sa velikim varijacijama u tipovima u različitim regijama sveta (Slike 1 i 2). Postoje određeni tipovi kancera koji su globalno dominantni. Među ženskom populacijom, karcinom dojke predstavlja najčešći malignitet i vodeći uzrok smrti, a prate ga kolorektalni karcinom i karcinom pluća, dok je karcinom grlića materice četvrti i po incidence i po mortalitetu. Regionalne varijacije u tipovima kancera pokazuju u kojoj meri socio-ekonomski način života utiče na ovu složenu grupu bolesti. Kanceri koji se javljaju među stanovništvom najrazvijenijih zemalja sveta (Evropa, Severna Amerika, Australija) povezani su sa tkzv. "vesternizacijom" načina života (pušenje cigareta, način ishrane), i to su karcinom dojke, prostate i kolorektalni karcinom. S druge strane su nerazvijene i zemlje u razvoju, gde dominira oboljevanje od malignih tumora vezanih za siromaštvo i infekcije, kao što su karcinomi grlića materice, želuca i jetre (1).

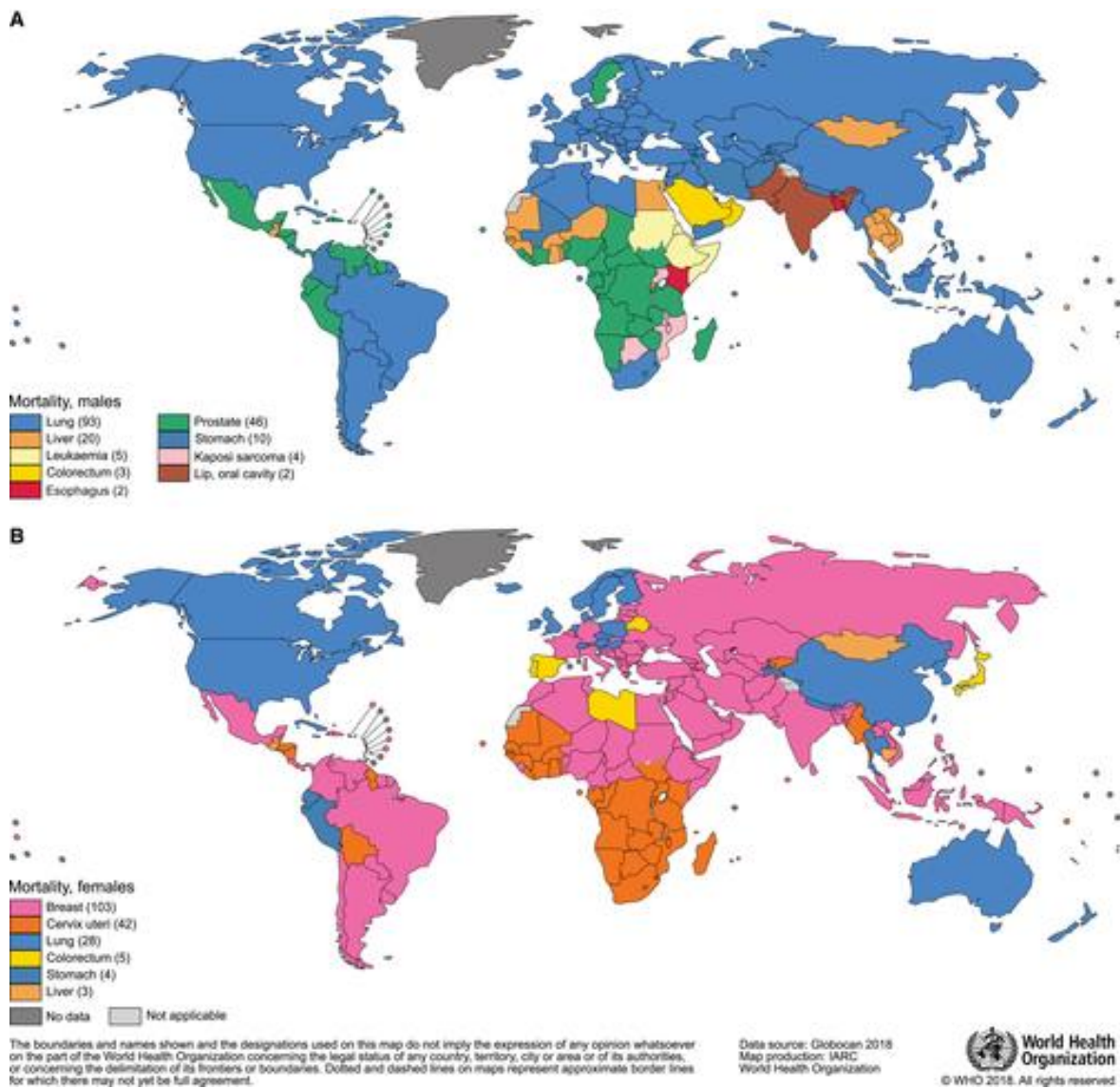
Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (World Health Organisation; WHO) karcinom grlića materice predstavlja četvrti najčešće dijagnostikovani kancer i četvrti uzrok smrti među ženskom populacijom u svetu. Procenjeno je da će 2018. godine biti 570.000 novodijagnostikovanih pacijentkinja i 311.000 smrti vezano za ovaj kancer (2). Cervikalni kancer je na drugom mestu po incidenci i mortalitetu, nakon karcinoma dojke u

nerazvijenim zemljama. Najčešći je uzrok smrti među ženama u Subsaharskoj Africi, Južnoj i istočnoj Aziji (Slika 3).

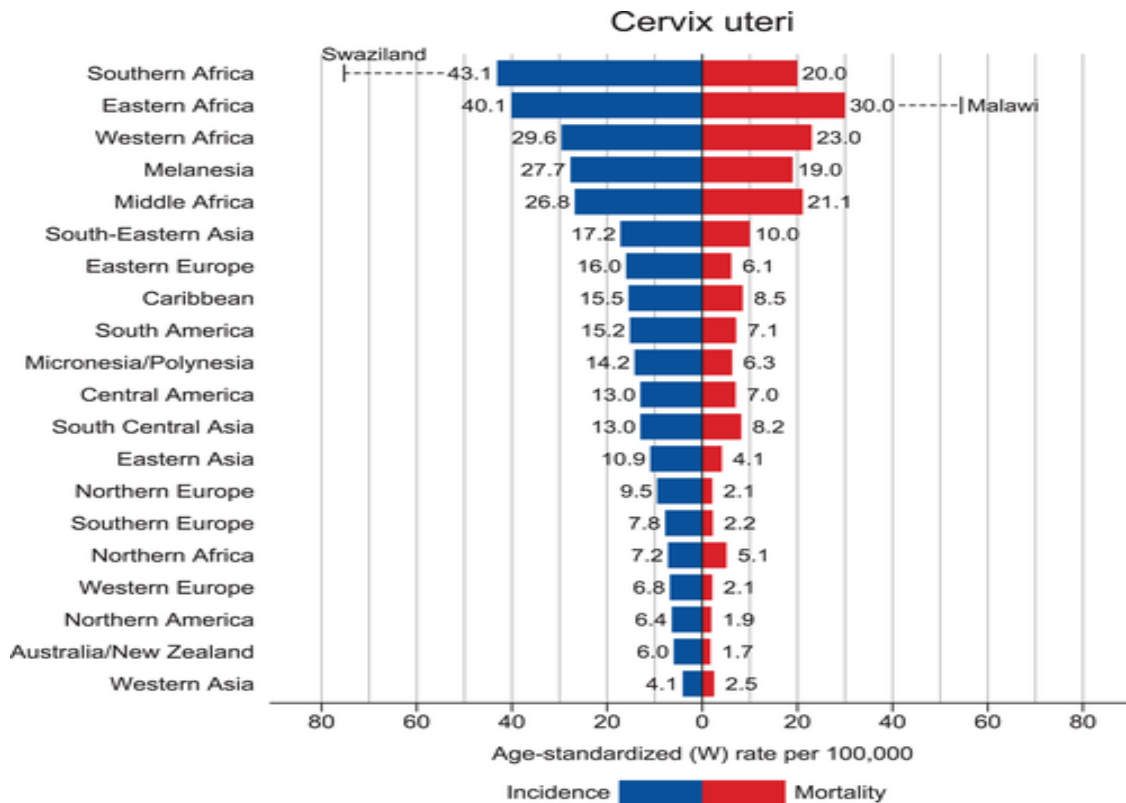
Tokom poslednjih nekoliko decenija došlo je do značajnog opadanja incidence i mortaliteta karcinoma grlića materice u mnogim razvijenim zemljama sveta, pre svega zahvaljujući uvođenju vakcinacije i organizovanog skrininga, ali i uticaju drugih faktora, kao što su smanjenje drugih seksualno prenosivih bolesti i broja trudnoća.



Slika 1. Najčešći maligni tumori po incidenci u svetu u 2018. godini među muškarcima (A) i ženama (B) (preuzeto iz Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN) (2)



Slika 2. Najčešći maligni tumori po mortalitetu u svetu u 2018. godini među muškarcima (A) i ženama (B) (preuzeto iz Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN) (2)



Slika 3. Grafikon specifične incidence i mortaliteta po starosnoj dobi za rak grlića materice za 2018. godinu (preuzeto iz Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN) (2)

U Srbiji, kao i u drugim zemljama u razvoju, karcinom grlića materice predstavlja veliki zdravstveni problem. Srbija je imala najveću incidencu oboljevanja u Evropi 2002. godine. Prema podacima Registra za rak centralne Srbije za 2015. godinu incidenca je bila 29.1/100.000, a mortalitet 11.6/100.000 (3). Postoje velike regionalne razlike, kako u incidenci, tako i u mortalitetu. Tako su npr. u Rasinskom okrugu i incidenca i mortalitet niži u odnosu na Borski okrug. Stopa mortaliteta za centralnu Srbiju iznosi 13.4/100.000. Uzrasno specifične incidence pokazuju dva pika u oboljevanju od karcinoma cerviksa: prvi pik između 45-49 godine života (incidenca 26.5/100.000), a drugi pik od 60-64 godine (incidenca 72.2/100.000 godišnje). Prema najnovijim podacima za 2018. godinu Srbija je među pet vodećih zemalja po incidenci i mortalitetu od ove bolesti (incidenca 26/ 100.000 i mortalitet 9.5/ 100.000) (4).

1.2. Etiologija

Internacionalna agencija za istraživanje kancera (IARC) kao karcinogene agense klasifikovala je 11 infektivnih agenasa, od toga sedam virusa. U Grupu 1 prema IARC klasifikovani su: *Helicobacter pylori*, Epstein–Barr virus (EBV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), human herpesvirus tip 8 (HHV-8; poznat i kao Kapoši sarkoma herpesvirus), virus humane imunodeficijencije tip-1 (HIV-1), humani T ćelijski limfotropni virus tip-1 (HTLV-1), humani papilomavirus (HPV-tipovi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* i *Schistosoma haematobium* (5). EBV, HPV, HTLV-1 i KSHV su direktni karcinogeni, dok su ostali indirektni - HBV i HCV kroz hroničnu inflamaciju, a HIV-1 kroz imunosupresiju koju izaziva. Neki virusi mogu da izazovu više od jednog maligniteta, dok neki kanceri mogu biti izazvani sa više tipova virusa. Međutim samo određeni broj ljudi inficirani onkogenim virusima će razviti malignu bolest, i mnoge studije su se upravo bavile odnosim virusa i domaćina, kao i uticajem faktora okoline kao kofaktorima (6).

HPV virusi su mali virusi sa duplim DNK lancima iz familije papovarida. Do sada je utvrđeno 202 tipa HPV virusa, koji pripadaju 49 vrsta u pet rodova (7). Osim povezanosti sa karcinomom grlića materice, neki od ovih tipova su povezani i sa drugim kancerima anogenitalnog trakta žena i muškaraca (karcinomi vagine, vulve, analnog kanala, perianalne kože i penisa), ali i drugih organa kao što su orofaringealni karcinom i karcinomi kože.

Od 1977. godine kada je Zur Hausen postavio hipotezu da je HPV uzročnik ovih malignih oboljenja, u protekle četiri decenije vršena su brojna molekularna istraživanja koja su to i dokazala. Perzistentna infekcija **Humanim papilloma virusom (HPV)** je glavni etiološki faktor za nastanak karcinoma grlića materice; on je neophodan (ali ne i dovoljan) uzrok nastanka ove bolesti. Postoje brojni drugi kofaktori vezani za nastanak cervikalnog kancera: imunosupresivna stanja (naročito infekcija virusom HIV-a), pušenje cigareta, veći broj trudnoća i dugotrajno korišćenje oralnih kontraceptiva.

Najmanje 15 tipova HPV virusa je povezano sa nastankom karcinoma grlića materice. Najčešći su tipovi 16 i 18 koji čine 50% i 10% slučajeva invazivnog karcinoma (8).

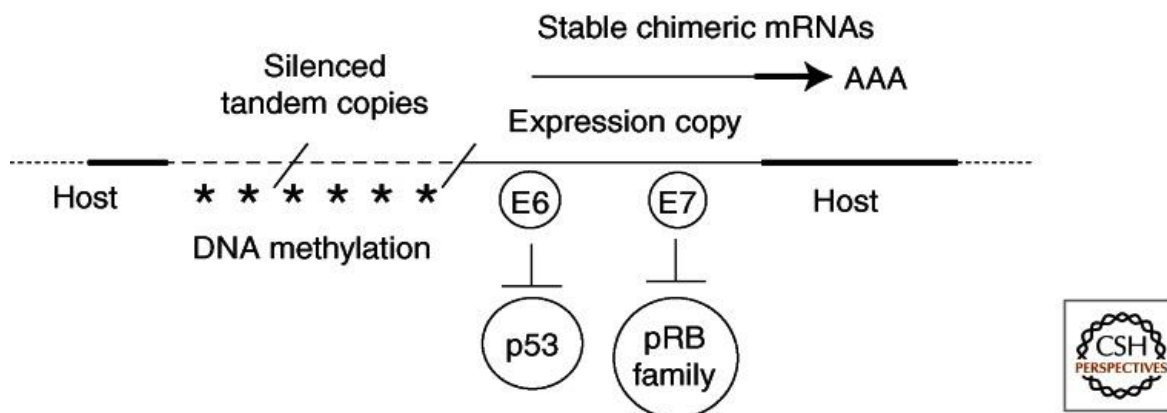
Delimo ih u dve grupe prema stepenu onkogenog rizika:

- visok onkogeni rizik - 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
- nizak onkogeni rizik - 6, 11, 42, 43, 44

Genitalna HPV infekcija je jako česta seksualno prenosiva bolest. Smatra se da više od 80% žena tokom života bude zaraženo bar jednim od HPV virusa, što ukazuje na njegovu rasprostranjenost i lakoću prenosa. Za infekciju je neophodno postojanje mikroabrazije genitalnog epitela, a virus ekskluzivno inficira bazalne ćelije ili primitivne ćelije nezrelog pločastoslojevitog epitela (9). Period inkubacije je od nekoliko nedelje, pa do više meseci, primarna infekcija obično ne daje nikakve simptome i većina spontano prolazi. Nije potpuno jasno da li se virus kompletno eliminiše ili ostaje latentan u bazalnim ćelijama, sa potencijalom za reaktivaciju u pojedinim slučajevima. Samo jedna od 10 infekcija postaje perzistentna i kod ovih žena mogu da se razviju prekancerodne lezije. Perzistentna HPV infekcija označava prisustvo istog tip-specifičnog HPV DNK na ponovljenom uzorkovanju nakon 6–12 meseci (10). Meta analiza koja je obuhvatila rezultate 194 studije publikovane između 1995. i 2009. godine na nalazu više od milion citološki urednih nalaza, pokazala je da je procenjena globalna prevalenca HPV zaraženosti među zdravim ženama oko 11.7%; regije sa najvišom incidencom su Subsaharska Afrika 24%, regija Istočne Evrope 21.4% i Latinska Amerika 16.1 %. Starosno specifična HPV prevalencija pokazuje prvi pik kod žena mlađih od 25 godina, što ukazuje na predominantno seksualni način prenosa infekcije (11). Iz tog razloga se profilaktička HPV vakcinacija sprovodi kod devojčica i dečaka pre početka seksualne aktivnosti (9–13 godina).

Studije su pokazale da E6 i E7 genski produkti HPV virusa imaju glavnu ulogu u cervikalnoj karcinogenezi. Oni interferiraju sa funkcijama p53 i pRB, i dovode do disregulacije ćelijskog ciklusa (Slika 4). Nakon infekcije, HPV genom se integriše u hromozom ćelija domaćina, a virusi kodiraju E7 i E6 proteine da ponovo uspostave milje koji podstiče virusnu amplifikaciju DNK. E7 to čini destabilizacijom p130, članom porodice retinoblastomskih (pRB) tumor supresorskih proteina koji kontroliše ulazak i progresiju ćelijskog ciklusa, dok E6 inaktivira transkripcionu funkciju supresora tumora TP53 (12), koji funkcioniše za održavanje stabilnosti genoma kontrolisanjem kritičnih

ćelijskih procesa kao što su proliferacija, popravak DNK, starenje i apoptoza. Jedinstvene za HR HPV, njihovi E7 i E6 proteini takođe destabilizuju pRB i TP53. Vremenom, kritični regulacioni geni domaćina mogu izazvati mutacije ili postati neregulisani zbog epigenetskih promena, što dovodi do eventualnog napredovanja do onkogene transformacije (13,14).



Slika 4. Epigenetska regulacija HPV transkripcije u klonalno odabranoj ćeliji raka sa tandemski integrisanom virusnom DNK (preuzeto iz Chow LT, Broker TR. Human papillomavirus infections: warts or cancer?) (15)

1.2.1. Prevencija cervikalnog karcinoma

Dva glavna pristupa za kontrolu karcinoma grlića materice predstavljaju: (1) prevenciju invazivnih formi kancera HPV vakcinacijom, (2) skrining i tretman prekanceroznih lezija.

- **Primarna prevencija cervikalnog karcinoma- HPV vakcinacija**

Svetska zdravstvena organizacija trenutno preporučuje vakcinaciju protiv HPV-a kod devojčica i dečaka starosti od 9 -13 godina. Postoji više vrsta vakcina: bivalentna (target su joj tipovi 16 i 18), kvadrivalentna (16, 18, 6, 11) i nonavalentna vakcina (16, 18, 6, 11, 31,

33, 45, 52, 58). Tipovi 6 i 11 su pored karcinoma povezani sa nastankom anogenitalnih bradavica. Sve vakcine su rekombinantne, sačinjene od partikula sličnih virusu (virus-like particles; VLPs) i nisu infektivne jer ne sadrže viralnu DNK. Preporuka je da se prima u dve doze (0 i 5–13 meseci), a kod dece starije od 15 godina i za imunokompromitovane pacijente u tri doze (0,1,6 meseci) (16).

- **Sekundarna prevencija cervikalnog karcinoma- rana detekcija i tretman prekanceroznih lezija**

Cervikalni skrining je uspešan u prevenciji invazivnih formi karcinoma kroz detekciju i tretman prekursora lezija. Ciljna grupa su žene između 30 i 49 godina. Testovi koji su preporučeni su: konvencionalna citologija (Pap razmaz) svakih 3-5 godina ili HPV testiranje svakih 5 godina, a u zemljama u razvoju vizuelnu inspekciju sa sirćetnom kiselinom (17). Skrining mora da bude izvodljiv, jednostav, siguran, prihvatljiv i dostupan ženama koje su pod visokim rizikom za nastanak bolesti.

Redovni ginekološki pregledi trebali bi da započnu u prve tri godine od početka seksualne aktivnosti, po evropskim preporukama između 20 i 30 godine života. Inicijalno se radi cervikalna citologija (Papanikolau test), i nakon dva uzastopna normalna nalaza urađena u razmaku od 6 meseci, ženama koje su u grupi prosečnog rizika dalji pregledi citološkog brisa mogu da se rade na tri godine, dok se ženama u grupi povišenog rizika savetuju kontrole na godinu dana. Nakon 65 godina starosti, ukoliko su redovno kontrolisane bris može da se radi na 3 godine (18).

Pored citologije, kao osnovni skrining test se može primenjivati i HPV testiranje. U nekim zemljama je kombinacija ovih metoda uvrštena u preporuke. Inkorporiranje HPV testiranja uz citologiju rezultuje u ranijoj identifikaciji žena sa povišenim rizikom za nastanak bolesti, naročito adenokarcinoma. I samo HPV testiranje, bez citologije može biti dovoljno senzitivno za primarni skrining za cervikalni kancer. Holandija je prva zemlja koja je uvela HPV testiranje kao primarni test za skrining. Rezultati jedne studije kažu da

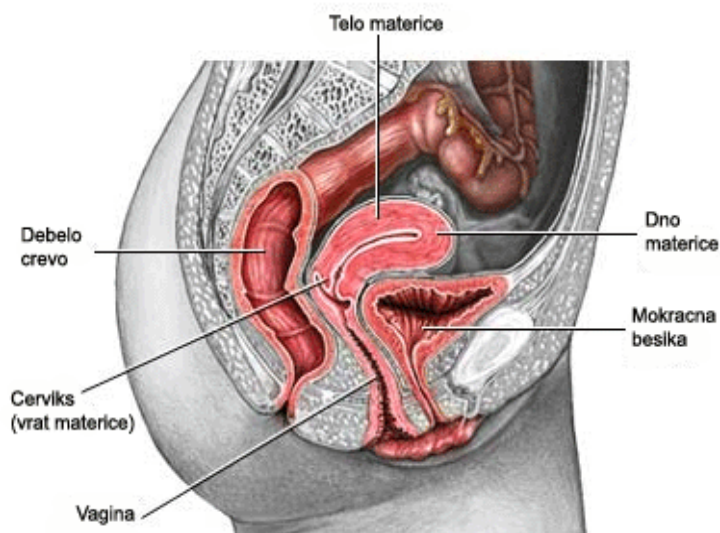
žene starije od 30 godina koje su negativne na obe skrining metode, mogu da se kontrolišu u razmacima od 3-5 godina, jer je jedan negativan test na HPV dovoljan za period od 5 godina (19).

Zemlje u kojima se već decenijama provodi dobro organizovani populacioni skrining imaju odlične rezultate izrazitog pada incidence i mortaliteta. Nacionalni skrining program u Velikoj Britaniji je uveden 1988. godine, a rezultati nedavne studije su pokazali da je „oko 8 miliona žena rođenih između 1951. i 1970. godine spašeno od prerane smrti“ (20). Studija koja pokazala rezultate 50 godina od uvođenja skrining programa u nordijskim zemljama, pokazala je da bi odsustvu skrininga, incidenca karcinoma grlića materice bila od 3-5 puta viša nego što je trenutno u tim zemljama (21). U Finskoj organizovani program cervikalnog skrininga je započeo 1961. godine, nešto kasnije i u drugim nordijskim zemljama, a tokom 70-ih godina prošlog veka su postali nacionalni programi (22).

Ukoliko se programi primarne i sekundarne prevencije ne implementiraju u zemljama u razvoju, procena je da će više od 44 miliona žena širom sveta oboleti od cervikalnog karcinoma u sledećih 50 godina. Ali u slučaju da se postigne široko rasprostranjena HPV vakcinacija i cervikalni skrining od 2020. do 2069. godine, postoji potencijal smanjenja obolelih za 12.5–13.4 miliona čime bi se incidenca oboljevanja smanjila na 4/100 000 godišnje i manje (23).

1.3. Anatomija i histologija

Ženski polni organi se dele na spoljne (stidnica ili vulva) i unutrašnje (vagina, materica, jajovod i jajnici) (Slika 5). Materica (*uterus*) je mišićno-sluzokožni organ smešten u sredini male karlice, koji se anatomski sastoji od tri dela: tela materice (*corpus uteri*), materičnog suženja (*isthmus uteri*) i vrata materice (*cervix uteri*) (24). Telo materice je najveći pokretni deo materice koji je najčešće nagnut put napred (položaj *anteversio*), a telo i grlić materice međusobno zaklapaju tup ugao otvoren napred (*anteflexio*). Nešto ređe su položaji *retroverzije* i *retrofleksije*. Ovaj položaj se održava tonusom mišića međice i vagine i materičnim vezama (parne bočne veze – *lig.latum uteri*, okrugle veze – *lig.teres uteri*, zadnje veze- *lig.sacrouterina*). Parametria čine deo bočnih materičnih veza u regiji baze i oko supravaginalnog dela cerviksa, bogata su krvnim i limfnim sudovima i važna za širenje karcinoma cerviksa. Promene položaja materice su direktno povezane sa ispunjenošću okolnih organa (mokraćne beške i rektuma), i od velikog je značaja prilikom planiranja i sprovođenja savremenih i vrlo preciznih radioterapijskih tehnika. Korpus uterusa histološki ima tri sloja: *endometrium*- bazalni sloj i funkcionalni sloj koji uključuje endometrijalne žlezde; *myometrium*- čini glatki mišići i limfni sudovi; *serosa*- peritoneum koji prekriva korpus uterusa sa prednje i zadnje strane, a cerviks samo sa zadnje (25).



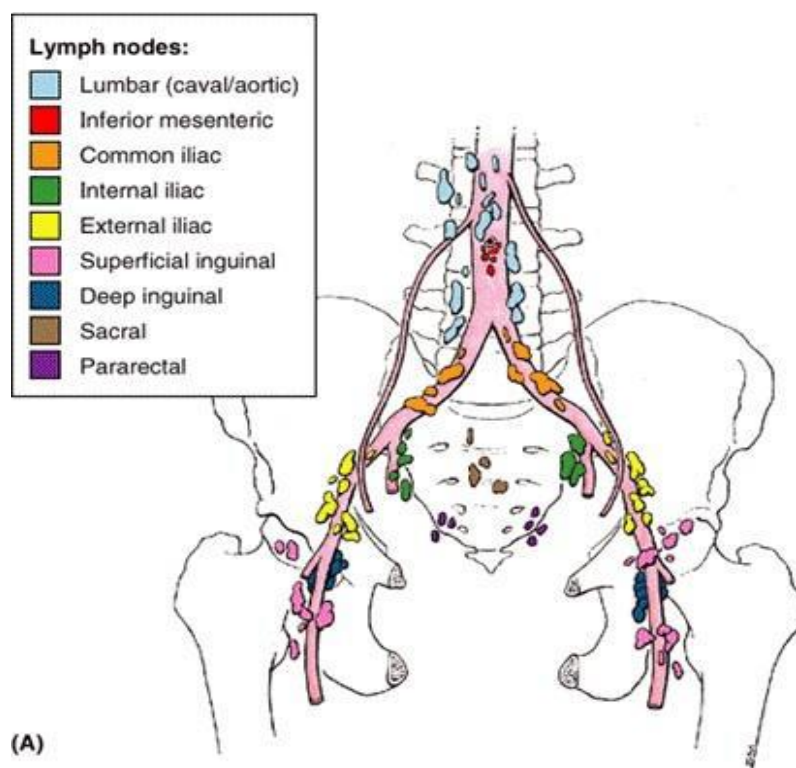
Slika 5.Sagitalni presek ženske karlice

Vrat materice (cervix uteri) je cilindrična struktura fiksirana ligamentima i vezivnim tkivom. Podeljena je na gornji deo (*portio supravaginalis*) i donji deo (*portio vaginalis*). Region oko cervikalnog kanala naziva se endocerviks i prekriven je glandularnim cilindričnim epitelom, dok se regija ka vagini naziva egzocerviks i prekriven je skvamoznim epitelom koji ne orožava i bogat je glikogenom. Zona transformacije označava granicu između izvornog pločastog i izvornog cilindričnog epitela, i skoro svi slučajevi karcinoma cerviksa su porekla ove zone. Kod mlađih žena, zona transformacije je na spoljnoj površini nezrelog grlića materice i samim tim je podložnija infekcijama u odnosu na starije žene gde se ova zona nalazi visoko u u cervikalnom kanalu. U studiji Autiera i saradnika pokazano je da je to u direktnoj vezi sa lokalizacijom prekanceroznih promena, koje su češće kod žena gde je zona transformacije u egzocerviksu (26). I dalje nije potpuno poznato šta čini zonu transformacije senzitivnom na HPV indukovanu karcinogenezu. Mogući razlog je posledica izloženosti aktivnim proliferišućim stem ćelijama ili tranzit umnožavajućih ćelija u bazalnom sloju, specifičnim molekularnim karakteristikama nezrelog metaplastičnog epitela ili lokalnom imunom sistemu (27). Ispod epitela nalazi se sloj vezivnog tkiva, a ispod glatki mišić. U epitelu i subepitelnom tkivu cerviksa postoji lokalni imuni sistem, sačinjen od T i B limfocita, plazma ćelija, NK ćelija, makrofaga i specijalizovanih antigen prezentujućih Langerhansovih ćelija. Onkogeni HPV, naročito tip 16 može dovesti do inhibicije lokalnog imunog sistema, što se manifestuje u redukciji epitelijalnih Langerhansovih ćelija.

1.3.1. Vaskularizacija i limfna drenaža

U parametrijima se nalaze krvni sudovi, limfni čvorovi i pelvični deo uretera. Totalna abdominalna histerektomija je operacija koja je najčešće odgovorna za povredu uretera, a važnu tačku predstavlja mesto ukrštanja uretera sa a.uterinom (1.5-2 cm lateralno od istmusa). Incidenca jatrogene povrede uretera pri ginekološkim operacijama je od 0.5-1.5% (28).

Materica je vaskularizovana od strane *a. uterine*, koja predstavlja visceralnu granu *a. iliace interne* (*a. hypogastrica*). Splet venskih sudova oko materice čini *plexus uterovaginalis* od kojih nastaju *vv. uterinae*, pa *v. iliace internae* (24). Limfatici materice se ulivaju u limfatike oko *a. iliace interne*, a manjim delom u spoljne ilijačne i ingvinalne limfatike (Slika 6). Limfatički prostori se nalaze već u prva 2 mm od bazalne membrane, te lako dolazi do širenja malignog procesa u regionalne limfne čvorove.



Slika 6. Limfna drenaža uterusa (Moore KL, Dalley AF, 2006) (29)

1.3.2. Histopatološka klasifikacija tumora cerviksa

Svetska zdravstvena organizacija je 2014. godine izdala histološku klasifikaciju tumora cerviksa (30):

Epitelijski tumori

- Skvamocelularni karcinomi i prekursorne lezije
 - Skvamozne intraepitelijske lezije (LSIL i HSIL)
 - Skvamocelularni karcinom (keratinizirajući, nekeratinizirajući, papilarni, bazaloidni, warty, verukozni, skvamotranzicionalni, lymphoepithelioma-like)
 - Benigne skvamozne lezije
- Žlezdani tumori i prekursorne lezije
 - Adenocarcinoma in situ
 - Adenocarcinoma
 - Endocervikalni adenocarcinoma, uobičajeni tip
 - Mucinozni adenocarcinoma, NOS (gastrični tip, intestinalni tip, tip signet-ring ćelija, viloglandularni karcinom, endometrioidni, clear cell adenocarcinoma, serozni adenocarcinoma, mezonefritični, mešoviti adenokarcinom i neuroendokrini karcinom)
 - Benigni žlezdani tumori i lezije nalik tumorima
 - Ostali epitelni tumori (Adenoskvamozni, Glassy cell carcinoma, Adenoid cystic carcinoma, Adenoid basal carcinoma, Neuroendocrine tumors- low grade and high grade)
 - Nediferentovani karcinomi

Mezenhimalni tumori

- Benigni (Leiomyoma, Rhabdomyoma, Ostali)
- Maligni (Leiomyosarcoma, Rhabdomyosarcoma, Alveolar soft-part sarcoma, Angiosarcoma, Malignant peripheral nerve sheath tumor, Liposarkom, Ewing sarcoma, Nediferentovani endocervikalni sarkom)
- Tumor-like lezije

Mešoviti epitelni i mezenhimalni tumori (Carcinosarcoma -malignant Müllerian mixed tumor, Adenosarcoma, Adenomyoma)

Melanocitni tumori (Maligni melanom, Plavi nevus)

Tumori porekla germinativnih ćelija

Lymfoidni i mijeloidni tumori (limfomi, mijelom)

Sekundari tumori

Histopatološki gradusi su:

1. G1: Dobro diferentovan
2. G2: Srednje diferentovan
2. G3: Loše diferentovan ili nediferentovan

Skvamocelularni karcinom- najčešći histološki tip, javlja kod oko 80% pacijentkinja. Prisustvo keratinskih formacija se obično smatra znakom dobre diferentovanosti. Razvija se kroz prekursorne lezije, kao i adenokarcinom, a to je važno zbog mogućnosti skrininga. U Evropi frekvenca prekursornih lezija je u porastu, sa opadanjem invazivnog karcinoma. Pokazano je da je skvamocelularni karcinom povezan sa HPV tipom 16 i njegovom filogenetski povezanom familijom (HPV tipovi 31, 35, 52) (31).

Adenokarcinom- je drugi po učestalosti, i čini oko 10-20% karcinoma cerviksa. Brojne studije poslednje dve decenije pokazuju povećanja stopa cervikalnog adenokarcinoma u odnosu na skvamozni, naročito kod žena mlađih od 40 godina. Neke procene govore da sada u zapadnim zemljama jedna četvrtina karcinoma cerviksa otpada na njih (32,33). Ponekad je teško razlikovati adenokarcinom grlića materice od adenokarcinoma endometrijuma. Endometrijalni adenokarcinom je obično pozitivan na estrogene receptore (ER) i vimentin, ali je negativan na CEA ekspresiju i obično ne sadrži HPV DNK, dok je adenokarcinom grlića materice negativan na ER i vimentin, pokazuje pozitivnost na CEA i sadrži HPV DNK (34). Adenokarcinomi i adenoskvamozni karcinomi su povezani sa infekcijom HPV-18 i njegovom familijom (HPV tipovi 39, 45, 59) (31).

Sitnoćelijski karcinom- to su retki tumori koji se često porede sa sličnom histološkom formom tumora pluća. Karakterišu se uniformnim, malim, denznim ćelijama sa hiperhromatskim jedrima i oskudnom citoplazomom. Aneuploidija i visoka mitotska stopa su uobičajene, kao i ekstenzivna limfovaskularna invazija. U 80% slučajeva pokazuju neuroendokrinu direferencijaciju. Jako su loše prognoze jer rano daju metastaze u regionalne limfne čvorove i udaljene organe, petogodišnje preživljavanje ovih pacijentkinja je značajno niže u odnosu na druge forme cervikalnog karcinoma (36.4% vs 71.6%) (35).

Sarkomi – čine manje od 1% cervikalnih malignih tumora, obično se dijagnostikuju u odmaklom stadijumu, izrazito agresivne prirode i loše prognoze (36).

Melanom – maligni melanom mukoza čini 0.03% svih kancera i može da se javi u usnoj duplji, jednjaku, konjuktivi i ginekološkom traktu (5% vulva, jako retko ovarijum, uterus i grlić). Smatra se radiorezistentnim tumorom. Bolest je loše prognoze, s tim da radikalna hirurgija može da poboljša ishod za rane stadijume bolesti (37).

Limfomi- takođe retki tumori, leče se po principima lečenja limfoma drugih regija.

Sekundarni tumori- jako retki, a najčešće su metastaze dojke (38).

1.3.3. Patogeneza skvamocelularnog karcinoma

Patogeneza skvamocelularnog karcinoma razvija se kroz prekursorne lezije koje se nazivaju cervikalna intraepitelijalna neoplazija (CIN) (Slika 7). Postoji više klasifikacija prekursornih lezija. Prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije postoje tri kategorije CIN-a (CIN 1, CIN2, CIN3), a bazirano na stepenu proliferacije atipičnih bazalnih ćelija. Kod CIN 1 proliferacija atipičnih bazaloidnih ćelija zahvata bazalnu trećinu epitela, kod CIN 2 dolazi do srednje trećine, a kod CIN 3 širi se do površne trećine. CIN su genetski nestabilne lezije sa rizikom od 30–40% za progresiju do invazivnog karcinoma grlića materice. Nejasno je da li CIN 3 nastaje od nižih kategorija, postoji hipoteza da nastaje „de novo“ (9).

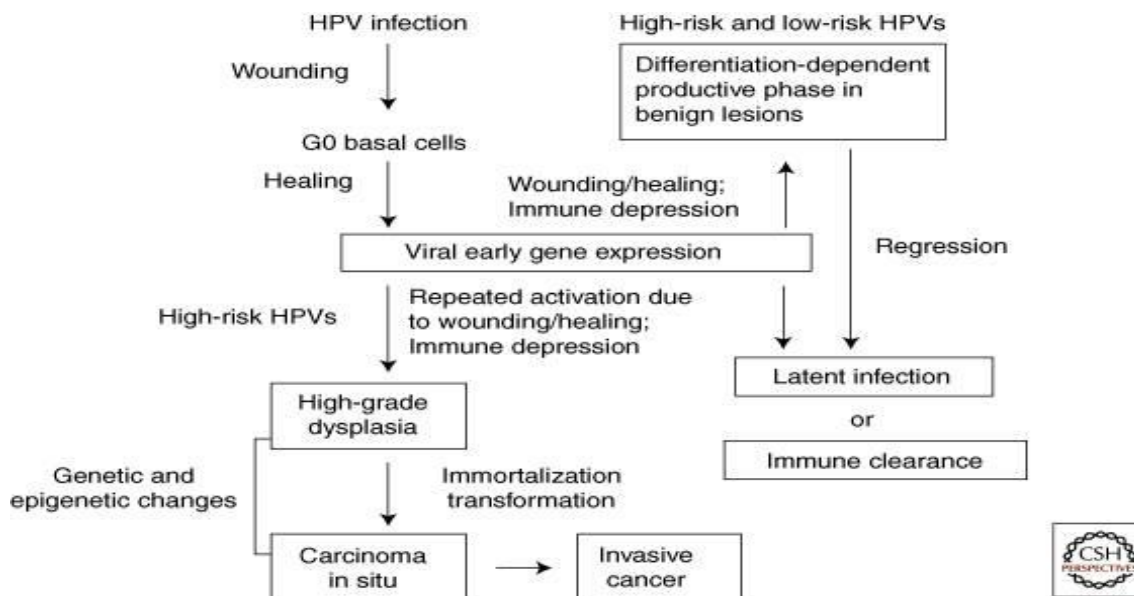
Po novijoj klasifikaciji, Bethesda sistemu za cervikalnu citologiju, prekursorne lezije su podeljene u dve kategorije: LSIL-low grade squamos intraepithelial lesions, HSIL- high grade squamous intraepithelial lesions. Obe kategorije imaju svoje HPV povezane citološke promene. LSIL se karakteriše koilocitozom i proliferacijom bazalnih i parabazalnih ćelija sa blagom atipijom i mitozama, dok kod HSIL-a može biti zahvaćena skoro cela debljina epitela. Komparacijom dve klasifikacije (Tabela 1), CIN1 odgovara promenama tipa LSIL, a CIN2 i CIN 3 promenama tipa HSIL (34).

Tabela 1. Različite klasifikacija prekursorsnih lezija kod skvamocelularnog karcinoma

Tradicionalna klasifikacija	WHO klasifikacija	Bethesda klasifikacija
Blaga displazija	CIN1	LSIL
Umerena displazija	CIN2	HSIL
Teška displazija	CIN3	
Carcinoma in situ		

LSIL je povezan sa HPV tipovima niskog i umerenog onkogenog potencijala, kao što su 6 i 11, dok je HSIL povezan sa tipovima virusa visokog onkogenog potencijala kao što su tipovi 16, 18, 31, 33 i 45. Takođe LSIL se karakteriše infekcijom terminalno diferentovanih ćelija koje ne mogu da se dele, zato citološke promene zahvataju samo superficijalni deo epitela. Kod HSIL, HPV virus inficira bazalne i parabazalne ćelije koje se i dalje dele, što je praćeno citološkim promenama u svim slojevima epitela. Pokazano je da LSIL ima potencijal da spontano regredira.

I adenokarcinom se razvija kroz proces prekursorsnih lezija do in situ karcinoma.



Slika 7. Proces HPV uzrokovane karcinogeneze (preuzeto iz Chow LT, Broker TR. Human papillomavirus infections: warts or cancer?) (15)

1.4. Širenje karcinoma grlića materice

Invazivni karcinom nastaje probijem bazalne membrane prekanceroznih lezija, i može da se širi na tri načina: per continuitatem, limfogeno i hematogeno. Kod 13% pacijentkinja dijagnoza karcinoma grlića materice se postavlja u odmaklim stadijumima bolesti. 5-godišnje preživljavanje za metastatski karcinom grlića je 16.5%, u poređenju sa 91.5% za početne stadijume, a srednje preživljavanja u metastatskoj fazi bolesti je 8 -13 meseci (39).

Per continuitatem širenje- karcinom grlića materice se širi direktnom ekstenzijom na okolna kiva i organe: bočno vezivno tkivo karlice (parametrija), vaginu, uterus, a kod proširene bolesti zahvata i susedne organe- mokraćnu bešiku i rektum. Obzirom na položaj uretera česta je kompresija ili infiltracija istog, što posledično dovodi do hidronefroze različitog gradusa. U studiji Landoni i saradnika analizom patohistološkog nalaza pacijentkinja kod kojih je sprovedena radikalna histerektomija sa pelvičnom limfadenektomijom, pokazano je širenje tumora u bočna parametrija u 28-34% slučajeva, u vezikocervikalni ligament kod 23% slučajeva, u utero-sakralne ligamente i rektovaginalni 15% (40).

Limfogeno širenje- je čest način širenja bolesti s obzirom na bogatu limfnu mrežu regije grlića i parametrija. Karcinom grlića materice širi se limfnim putevima inicijalno do tkzv. *primarne grupe* regionalnih limfnih čvorova unutar pelvisa (parametrijalni, obturatorni, eksterni i interni ilijačni, presakralni), a potom daje metastaze u *sekundarnoj grupi* limfatika (zajedničkim ilijačnim, ingvinalnim i paraaortalnim). Kao udaljene meta se smatraju medijastinalni i supraklavikularni limfni čvorovi, obično prvo sa leve strane (41). Postoje i pacijentkinja kod kojih dolazi odmah do skip metastaziranja bolesti u udaljene limfatičke grupe.

Kod pacijentkinja sa metastazama u limfaticima, mortalitet je značajno veći u zavisnosti od udaljenosti zahvaćenih limfatika (42). Unutar istog stadijuma oboljenja, pacijentkinje sa PET pozitivnim limfaticima imaju značajnije lošije preživljavanje u odnosu

na PET negativne (43). Takođe je pokazano da su visoke vrednosti SUV (standardized uptake value) primarnog tumora povezane sa lošijim preživljavanjem (44).

Incidenca ekstrapelvičnog širenja bolesti lokalno odmaklih stadijuma oboljenja je visoka, od 10-30%, naročito u paraaortalne limfne čvorove (21%) (45). Pacijentkinje sa metastazama u paraaortalnoj regiji ranije su spadale u IVb stadijum bolesti, ali po nedavno revidiranoj FIGO klasifikaciji sada predstavljaju FIGO IIIc2 stadijum. Među pacijentkinjama sa metastazama paraaortalne regije, SUV primarnog tumora je veći u odnosu na druge (46). Smatra se da vrednost SUV-a ≥ 3.3 i zahvaćenost paraaortalnih limfnih čvorova većih od 5 mm značajno lošije utiču na prognozu bolesti (47).

Ukupna učestalost metastaza u limfnim čvorovima leve supraklavikularne regije kod pacijentkinja sa metastatskim karcinomom grlića materice je oko 8.6% sa ili bez metastaza u paraaortalnoj regiji (48). 5-godišnje preživljavanje pacijentkinja sa metastazama u supraklavikularnoj regiji je oko 16.5%.

Hematogeno širenje – relativno retko, obično se javlja u odmaklim stadijumima bolesti i kod pojedinih histoloških formi. Najčešće su zahvaćeni pluća (36.3%), kosti (16.3%), jetra, mozak. Nedavna studija koja je obuhvatila 30 pacijentkinja sa diseminovanim karcinomom grlića materice (sa različitim tipovima metastaza) pokazala je da pacijentkinje sa hematogenim metastazama imaju 5,3 puta veći rizik od smrti u poređenju sa onima sa metastazama u limfaticima (49).

Pluća- kod diseminacije bolesti u pluća, na ishod mogu da utiču broj sekundarnih depozita, mogućnost hirurške intervencije, disease-free interval (DFI) između primarnog lečenja i postavlja dijagnoze metastatske bolesti, kao i postoperativna platina bazirana hemoterapija (50,51).

Kosti- koštane metastaze karcinoma cerviksa javljaju se od 0.8-23% slučajeva, sa većim stopama kod viših stadijuma oboljenja (52,53). Najčešće mesto metastaza u koštanom sistemu je kičmeni stub, naročito lumbalni deo (48%) (54). Koštane metastaze izazivaju bol, patološke frakture i mogu dovesti do invaliditeta. Pokazano je da se u 67% slučajeva, promene u kostima detektuju unutar godinu dana od primarnog lečenja. Pacijentkinje mlađe od 45 godine sa metastazama u koštanom sistemu u trenutku

postavljanja dijagnoze cervikalnog kancera imaju lošiju prognozu u odnosu na starije pacijentkinje (55).

Mozak- metastaze u mozgu porekla cervikalnog karcinoma su retke (0.5-1.2%) (56). Klinička slika obično je u vidu mučnina, povraćanja, epileptičnih napada. Ove pacijentkinja imaju lošu prognozu, sa medijanom preživljavanja od 2.3 meseca (57). Pokazano je da je postojanje metastaza u mozgu povezano sa metastazama u plućima, i to može da se navede kao jedan od faktora rizika. Većina je lokalizovana supratentorijalno, što može biti povezano sa vaskularizacijom i karakteristikama ove regije (56).

1.5. Simptomatologija i dijagnostika cervikalnog karcinoma

U ranom stadijumu bolesti karcinom cerviksa je asimptomatska bolest. U preko 80% pacijentkinja simptom predstavlja abnormalno vaginalno krvarenje. U ranom periodu javljaju se pojačana vaginalna sekrecija, postkoitusno krvarenje, intermenstrualna i produžena postmenstrualna krvarenja. U kasnom periodu, kod zahvatanja okolnih organa javljaju se simptomi: bolovi u maloj karlici (infiltracija utero-sakralnih ligamenata, kompresija korenova spinalnih nerava od strane paraaortalne limfadenopatije), dizurične tegobe i promene defekacije, hidronefroza i renalna disfunkcija zbog opstrukcije uretera, edemi donjih ekstremiteta, anemija, pojava fistula.

U dijagnostici karcinoma grlića materice, kao i drugih tumora ginekološke regije izuzetno je važan **ginekološki pregled**, kao osnova daljih procedura. Podrazumeva inspekciju pod spekulomom i bimanuelni i rektovaginalni pregled. Pored detaljnog pregleda tumora, bitni su podaci o eventualnoj tumorskoj ekstenziji na vaginu, parametrija, uz obaveznu palpaciju abdomena, ingvinuma i supraklavikularnih regija. Od daljih procedura koriste se citologija (PAP test) i kolposkopija.

Cervikalna citologija (Papanicolau test)- uvedena 1941. godine, je jednostavna i jeftina, a efikasna procedura, i danas predstavlja standardni skrining test za karcinom grlića materice i premaligne cervikalne lezije. Senzitivnost PAPA testa je od 50-75%, a specifičnost od 98–99% (58). Preporuka Evropskog vodiča za obezbeđenje kvaliteta skrininga je da svi sistemi budu prevedeni na *Bethesda klasifikaciju*.

Kolposkopija- je optička metoda kojom se površina grlića posmatra kroz uveličavajuće staklo. Nakon inspekcije na površinu grlića se aplikuje 3% rastvor sirćetne kiseline a postoji i Schilerov jodni test. Regije cervikalne intraepitelne neoplazije se vide kao atipične zone koje se prebojavaju u belo, jer te ćelije nemaju glikogen (18). Kolposkopski viđene promene se klasifikuju na osnovu terminologije koje je donela Internacionalna federacija za kolposkopiju i cervikalnu patologiju (*IFCPC*).

Biopsija i dijagnostička ekcizija- kod postojanja suspektnih promena viđenih ginekološkim i kolposkopskim pregledom, a radi dobijanja definitivnog pathostološkog nalaza neophodno je učiniti biopsiju. Bioptirani uzorak bi trebalo uzeti sa više mesta, a mora da sadrži površni epitel i stromu i deo susednog zdravog tkiva. U određenim indikacijama moguće opcije su konizacija skalpelom ili laserom ili loop ekscizija (neslaganje između citološkog i kolposkopskog nalaza, endocervikalna forma tumora) (59). Kod mlađih pacijentkinja koje nisu rađale eventualno može da se sprovede dijagnostička ekcizija.

Kiretaža cervikalnog kanala- se sprovodi u dijagnostici endocervikalnih lezija, koje se ne vide kolposkopski. Nije metoda za određivanje invazivnosti tumora, jer uzorak dobijen kiretmanom obično sadrži samo površan sloj.

Kod pacijentkinje se patohistološki verifikovanim invazivnim karcinomom grlića materice, a radi preciznog stažiranja bolesti i odluke o terapijskom pristupu potrebno je uraditi kompletne laboratorijske analize, neku od imidžing metoda, a kod odmaklih stadijuma i endoskopske preglede.

-Kompletne laboratorijske analize

- Radiografija pluća, PA i profilni snimak

- Ultrazvučna dijagnostika (UZ) abdomena i male karlice

- **Kompjuterizovana tomografija (CT)** – vizualizuje parenhimatozne organe, ali ima nisku senzitivnost i specifičnost u proceni invazije parametrija i u identifikaciji metastatski izmenjenih limfatika (60,61).

- **Magnetna rezonanca (MR)** – pokazala se kao superiorna dijagnostička metoda u odnosu na CT, pre svega zbog mogućnosti vizuelizacije infiltracije parametrija i okolnih organa –bešike i rektuma. Senzitivnost za procenu proširenosti bolesti u parametrijima je 70%, a specifičnost 95%. Mada postoje i studije gde je pokazano da je MR povezana sa većom stopom lažno pozitivnih nalaza (62). Yang i saradnici su napravili komparaciju dinamičkog CT-a i dinamičkog MR-a kod pacijentkinja sa cervikalnim karcinomom i našli veću senzitivnost i specifičnost MR-a, ali bez statistički značajne razlike (senzitivnost 64.7% vs 70%; specifičnost 96.6% vs 89.6%) (63).

- **Rektoskopija i cistoskopija**- neophodni pregledi kao minimum obrade za lokalno uznapredovale tumore gde je viđena suspektna infiltracija mokraćne bešike i rektuma, a radi patohistološke verifikacije infiltracije, neophodne za stažiranje bolesti.

- **Pozitron emisiona tomografija (pozitron emission tomography; PET)**- u skorije vreme PET je u svetu postao uobičajen metod za preoperativnu evaluaciju i dijagnozu metastatskog cervikalnog kancera. ¹⁸F-FDG-PET se pokazao kao efikasnija metoda za evaluaciju ekstrapelvičnih metastaza, uključujući limfne čvorove, sa boljom senzitivnošću i specifičnošću u odnosu na CT i MR, i smatra se najkorisnijom neinvazivnom dijagnostičkom metodom (64,65). Primena PET-a dovodi do tačnog stažiranja i određivanja adekvatne terapije. Staging/restaging je povezan sa boljom prognozom. Zbog ograničene prostorne rezolucije PET- CT ima i svoja ograničenja, tako da nije pogodan za male lezije, skrining ranih stadijuma i za dijagnozu primarne lezije (66). Uz PET-CT poslednjih godina se sve više koristi i PET-MRI, čija je dijagnostička pouzdanost značajno veća, a karakteristike su mu manja doza zračenja i superiorna diskriminacija lezija.

1.6. Stažiranje bolesti

Međunarodna federacija za ginekologiju i akušerstvo FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique), uvela je 1958. godine sistem stažiranja malignih tumora ginekološke regije, poznat kao **FIGO klasifikacija**. Inicijalno se bazirala na kliničkom pregledu- veličini tumora za početne stadijume bolesti i anatomske-lokalnoj proširenosti tumora grlića (zahvatanju parametrija, vagine, rektuma i bešike). Poslednja revizija sprovedena krajem 2018. godine (10) pored kliničkog pregleda uvela je dodatak informacija dobijenih imidžingom, kao i patološke nalaze. Zahvaćenost metastatski izmenjenih pelvičnih i paraaortalnih limfatika spada sada u stadijum III, a napravljena je i korekcija u stadijumu Ib-uvodjenje tri podkategorije prema veličini tumora. U našem istraživanju koristili smo prethodnu FIGO klasifikaciju (iz 2009.godine) koja je prikazana u Tabeli 2.

TNM sistem stažiranja uzima u obzir veličinu primarnog tumora (T), zahvaćenost limfatika (N) i prisustvo udaljenih metastaza (M) (67). Kombinacijom ove tri kategorije određuje se stadijum bolesti. Razvijena je od strane Union for International cancer Control (UICC) i American Joint Comittee on Cancer (AJCC), a 1987. godine je objedinjen u jedinstveni sistem stažiranja (Tabela 3).

Tabela 2. FIGO klasifikacija stadijuma karcinoma grlića materice

I	Karcinom striktno ograničen na cerviks (širenje na korpus bi trebalo zanemariti)
IA	Invazivni karcinom dijagnostikovao samo mikroskopski, sa maksimalnom dubinom invazije <5 mm
IA1	Merena stromalna invazija <3 mm u dubinu, horizontalno širenje do 7 mm
IA2	Merena stromalna invazija ≥3 mm i <5 mm u dubinu, horizontalno širenje do 7 mm
IB	Klinički vidljiva lezija ograničena na cerviks ili mikroskopska lezija veća od T1a2
IB1	Klinički vidljiva lezija <4cm u najvećoj dimenziji
IB2	Klinički vidljiva lezija >4cm u najvećoj dimenziji
II	Cervikalni karcinom se širi van uterusa, ali ne na donju trećinu vagine ili pelvični zid
IIA	Zahvaćenost ograničena na gornje 2/3 vagine , bez zahvatanja parametrija
IIA1	Invazivni karcinom <4 cm u najvećoj dimenziji
IIA2	Invazivni karcinom ≥4 cm u najvećoj dimenziji
IIB	Karcinom sa parametrijalnom invazijom
III	Karcinom zahvata donju trećinu vagine i/ili se širi na pelvični zid i/ili uzrokuje hidronefrozu i/ili afunkciju bubrega
IIIA	Karcinom zahvata donju trećinu vagine , bez širenja do karličnog zida
IIIB	Karcinom se širi do karličnog zida i/ili uzrokuje hidronefrozu i/ili afunkciju bubrega
IV	Karcinom se širi izvan male karlice ili je zahvatio (biopsijom dokazano) mukozu mokraćne bešike ili rektuma (Bulozni edem se ne klasifikuje kao Stadijum IV)
IVA	Karcinom se širi na susedne pelvične organe
IVB	Udaljene metastaze

Tabela 3. TNM klasifikacija stadijuma karcinoma grlića materice

T0	Bez dokaza za primarni tumor
Tis	Ca in situ (preinvazivni karcinom)
T1	Karcinom striktno ograničen na cerviks (širenje na korpus bi trebalo zanemariti)
T1a	Invazivni karcinom dijagnostikovao samo mikroskopski, sa maksimalnom dubinom invazije strome <5 mm mereno od baze epitela i horizontalnim širenjem 7 mm i manje ; zahvatanje vaskularnih, venskih i limfatičkih prostora ne utiče na klasifikaciju
T1a1	Merena stromalna invazija <3 mm u dubinu ili manje i horizontalno širenje 7 mm ili manje
T1a2	Merena stromalna invazija ≥3 mm i <5 mm u dubinu sa horizontalnim širenjem 7 mm ili manje
T1b	Klinički vidljiva lezija ograničena na cerviks ili mikorpskopska veća od T1a2
T1b1	Klinički vidljiva lezija 4 cm ili manje u najvećoj dimenziji
T1b2	Klinički vidljiva lezija veća od 4 cm u najvećoj dimenziji
T2	Cervikalni karcinom se širi van uterusa, ali ne na donju trećinu vagine ili pelvični zid
T2a	Tumor zahvata gornje 2/3 vagine , bez zahvaćenosti parametrija
T2a1	Klinički vidljiva lezija <4 cm u najvećoj dimenziji
T2a2	Klinički vidljiva lezija ≥4 cm u najvećoj dimenziji
T2b	Karcinom sa parametrijalnom invazijom, ali bez širenja do karličnog zida
T3	Karcinom zahvata donju trećinu vagine i/ili se širi na pelvični zid i/ili uzrokuje hidronefrozu i/ili afunkciju bubrega i
T3a	Karcinom zahvata donju trećinu vagine , bez širenja do karličnog zida
T3b	Karcinom se širi do karličnog zida i/ili uzrokuje hidronefrozu i/ili afunkciju bubrega
T4	Karcinom se širi izvan male karlice ili je zahvatio (biopsijom dokazano) mukozu mokraćne bešike ili rektuma (Bulozni edem se ne klasifikuje kao Stadijum IV)
M1	Udaljene metastaze

1.7. Terapijski pristup po stadijumima

Terapija pacijentkinja sa karcinomom grlića materice obično zahteva multidisciplinarni pristup. Osnovni terapijski modaliteti su hirurgija, radioterapija, hemoterapija i imunoterapija. Hirurgija kao jedina metoda lečenja obično se primenjuje u početnim stadijumima bolesti, dok je za odmakle stadijume potrebna primena više modaliteta.

Karcinom in situ (*in situ* carcinoma)- metoda izbora je konizacija; ukoliko se postignu čiste margine pacijentkinje se dalje redovno kontrolišu.

Stadijum FIGO IA (mikroinvazivni karcinom), izbor terapijskog modaliteta zavisi od želje pacijentkinje za očuvanjem fertiliteta, i PH nalaza limfovaskularne invazije (LVI).

- u stadijumu IA1 kod mlađih žena sa željom za očuvanjem fertiliteta nakon konizacije, ukoliko su ivice konizata negativne i ne postoji limfovaskularna invazija, preporučene su redovne kontrole. Ukoliko nema potrebe za očuvanjem fertiliteta preporuka je da se sprovede klasična histerektomija, uz bilateralnu salpingektomiju kako bi se prevenirao nastanak karcinoma ovarijuma.

- u retkim slučajevima kada u ovom početnom stadijumu postoji LVI indikovana je radikalna histerektomija i pelvična limfadenektomija, ili tehnika sentinel limfnih nodusa. Ukoliko pacijentkinja želi da sačuva fertilitet može da se sprovede radikalna trahelektomija.

- u stadijumu IA2 preporuka je modifikovana radikalna histerektomija.

- ukoliko postoje kontraindikacije za operativno lečenje može da se sprovede radioterapija.

Stadijumi FIGO Ib1, Ib2 i IIa

- indicovana je hirurška terapija u vidu radikalne histerektomije sa pelvičnom limfadenektomijom.
- po nekim preporukama hirurgija nije opcija za stadijume Ib2 i IIa, jer je u ovim stadijumima velika verovatnoća pozitivnih hiruških margina, do 80%. Takođe zahteva dodatnu terapiju čime se povećava morbiditet pacijenta.
- u slučaju pojave faktora rizika za nastanak relapsa bolesti indicovano je sprovođenje adjuvantne radioterapije sa ili bez konkomitantne hemioterapije.

Stadijumi FIGO IIb, III, IVa

- indicovana je radikalna zračna terapija uz konkomitantnu hemoterapiju (Cisplatina, 40 mg/m²).
- na bazi više multicentričnih studija standardni režim svuda u svetu od 1999. godine, u nekim zemljama i za stadijume Ib2 i IIa.
- pokazano je da tretman treba sprovesti unutar 50 i 55 dana.
- kombinovani režim je povezan sa povećanom toksičnošću.

Stadijum FIGO IVb

- u slučaju postojanja metastaza u parenhimskim organima indicovana primena sistemske hemoterapije.
- primena palijativne radioterapije sa ciljem hemostaze kod krvarenja iz primarnog tumora, bolnih metastatskih promena u kostima i drugim situacijama.

1.8. Hirurško lečenje

Hirurške tehnike u lečenju karcinoma grlića materice evoluirale su u skladu sa stepenom radikalnosti, počevši od jednostavnih operacija do radikalnih koje su imale velike stope mortaliteta i morbiditeta. Hirurški elektivni tretman karcinoma grlića materice predstavlja radikalna abdominalna histerektomija. Pioniri principa radikalnosti za karcinom cerviksa su bečki hirurg Ernst Vertheim i rumunski hirurg Thoma Ionescu. Vertheim je predložio proširenu eksciziju materice, zajedno sa okolnim vezivnim tkivom, adneksima i superiornim delom vagine, uz eksciziju samo palpabilnih limfnih čvorova. Sa druge strane, Thoma Ionescu je bio snažan zagovornik pelvične limfadenektomije po određenim principima. Zbog visokog morbiditeta i smrtnosti proširene abdominalne totalne histerektomije, sve više se razvijao vaginalni pristup. Ovaj metod je izumeo Schauta (1901) i kasnije je poboljšan od strane Amreicha. Okabayashi je 1921.godine objavio tehniku sa posebnom ulogom u očuvanju nervnog pleksusa. Meigs je 1944.godine poboljšao Vertheim-ovu tehniku uključanjem kompletne disekcije pelvičnih limfatika i celih parametrija i prijavio stopu preživljavanja od 75% za pacijente kojima je dijagnostikovao karcinom grlića u prvoj fazi i stopa intraoperativne smrti manja od 1% (68).

Piver-Rutledge-Smith su 1974. godine predložili klasifikaciju prema kojoj je radikalna histerektomija podeljena na 5 klasa. Hirurški komitet u okviru ginekološke kancer grupe, koja je bila deo Evropske organizacije za istraživanje i lečenje raka (GCG-EORTC), predložila je i usvojila novu revidiranu klasifikaciju 2007. godine, sa ciljem pojednostavljenja tehničkih detalja i standardizacije procedura. Querleu i Morrow (69,70) su 2008. godine objavili još jednu klasifikaciju radikalne histerektomije, sa posebnim osvrtom na određene podtipove radikalne histerektomije sa očuvanjem autonomnih nerava ili sa paracervikalnom limfadenektomijom.

Laparoskopska histerektomija- U slučajevima početnih stadijuma karcinoma grlića materice sve više se koristi laparoskopska tehnika. Prva radikalna laparoskopska histerektomija je opisana 1990. godine od strane Canisa i kolega. Nakon toga veliki broj autora je doprineo da se u svetu sve više koristi ova metoda, koja je u poređenju sa

klasičnom operacijom povezana sa kraćim vremenom operacije, manjim gubitkom krvi, manjim postoperativnim komplikacijama i bržim oporavkom pacijentkinja (71). I druge studije su pokazale da je laparoscopska tehnika sigurna tehnika sa istim stopama efikasnosti i relapsa kao konvencionalna abdominalna histerektomija (72). Neke studije su ipak pokazale da laparoscopska/robotska intrakorporealna kolpektomija može biti povezana sa povećanim rizikom od pozitivne vaginalne ivice resekcije, kao i sa mogućnošću intraperitonealnog tumorskog širenja kod pacijentkinja sa ranim karcinomom cerviksa (73).

Prezervacija fertiliteta- preporučena je konzervativna hirurgija. Radikalna trahelektomija podrazumeva hiruško odstranjivanje grlića materice sa parametrijima, proksimalnom trećinom vagine i pelvičnim limfnim nodusima. Abdominalnim pristupom se postiže bolja disekcija parametrija, ali iskusni operatori mogu da koriste i vaginalni pristup. Za limfadenektomiju preporučena je laparoskopija. Ova procedura se sprovodi u strogim indikacijama: uobičajena histologija (skvamocelularni ili adenokarcinom, ne neuroendokrini tumori), tumor manji od 2 cm, bez diseminacije bolesti van grlića (potvrđeno CT, MR ili PET-CT-om) (74,75). U ranim stadijumima gde je mala verovatnoća postojanja infiltracije parametrija, može da se razmotri konizacija sa čistim marginama i pelvična limfadenektomija (76). Još jedna mogućnost za Ib1 tumore predstavlja primena neoadjuvantne hemoterapije, a potom trahelektomija uz sentinel limfnih čvorova (77).

Transpozicija ovarijuma- ovarijumi su izrazito radiosenzitivni i doza >6 Gy dovodi do ireverzibilnog oštećenja redukcijom broja primordijalnih folikula (78), te je transpozicija ovarijuma važna metoda za očuvanje funkcije jajnika kod pacijentkinja sa malignim tumorima karlice gde se sprovodi radioterapija. Prvi put je opisana 1958. godine, a poslednjih godina se sve više koriste laparoscopske i robotske metode (79). Hirurški pristup uključuje intra- i retroperitonealnu transpoziciju na ili lateralno od m. psoasa, perkutano iglenu transpoziciju i eksteriorizaciju u subkutano masno tkivo (80,81). Procedura je ograničena na populaciju mladih premenopauzalnih pacijentkinja sa dijagnostikovanim ranim stadijumom cervikalnog karcinoma, gde je indikovano sprovesti adjuvantnu radioterapiju. Druge indikacije su: disgerminomi jajnika, karcinom vagine, ali i za ne-ginekološke malignitete kao što su ependimomi, Hodgkinova bolest, sarkomi i karcinom rektuma (82). Transpozicija jajnika održava fertilitet i sprečava preranu menopauzu u 83-

88.6% pacijentkinja kod kojih je sprovedena radioterapija (79). Studija koja je sistemski prikazala rezultate 24 studije transpozicije jajnika, potvrdila je da je procedura povezana sa visokim očuvanjem funkcije jajnika, prihvatljivom stopom cista i niskim rizikom od pojave metastaza (82).

1.9. Hemoterapija i imunoterapija

Cisplatin je hemoterapijski agens čije je citotoksično dejstvo otkriveno 60-ih godina prošlog veka. Koristi se u lečenju nekoliko različitih malignih tumora, uključujući tumore mokraćne bešike, regije glave i vrata, pluća, ovarijuma, testisa i grlića materice. Način delovanja je povezan sa njegovom sposobnošću da se umrežava sa purinskim bazama na DNK, čime ometa mehanizme obnavljanja DNK i uzrokuje njeno oštećenje, a zatim indukuju apoptozu u malignim ćelijama (83). Međutim zbog pojave rezistencije na lek, kao i mnoge neželjene efekte, kao što su ozbiljno oštećenje bubrega, alergijske reakcije, gastrointestinalni problemi, krvarenja i gubitak sluha, u praksu su uvedeni drugi platina-bazirani lekovi, kao što su carboplatin, oxaliplatin i drugi. Cisplatina se takođe koristi u kombinaciji sa drugim lekovima kako bi se smanjila toksičnost i prevazišla rezistencija. U odnosu na cisplatinu, najveći benefit karboplatine je redukovanje neželjenih efekata, naročito nefrotoksični efekat, ali je manje efektivna, u odnosu na cisplatinu ima 1/8 - 1/45 efektivnosti. Glavno neželjeno dejstvo karboplatine je mijelosupresivni efekat (84,85).

Paclitaxel je mitotski agens koji se prvenstveno vezuje za mikrotubule, a rezultirajuća stabilizacija mikrotubula inhibira reorganizaciju mreže mikrotubula. Pokazano je da je aktivan agens u lečenju različitih tumora: ovarijuma, dojke, pluća, melanoma, i tumora regije glave i vrata (84). Drugi lekovi koji se koriste u lečenju karcinoma cerviksa su: 5-fluorouracil, kapecitabin, topotekan. Pokazano je da dubleti hemoterapije imaju veći efekat od monoterapije cisplatinom.

U II fazi GOG studije primene cisplatina sa ili bez paclitaxela za stadijum IVB, rekurentni ili perzistentni skvamozni karcinom cerviksa (GOG 169), odgovor je dokazan

kod 19% pacijentkinja koje su primale samo cisplatinu, u poređenju sa 36% pacijentkinja tretiranih dubletom hemoterapije (86). Postoji značajna porast vremena bez bolesti, ali nema razlike u ukupnom preživljavanju, a pacijentkinje sa primenom dubleta HT imale su teže graduse anemije i neutropenije. U GOG 204 studiji, grupa pacijentkinja koja je primala cisplatin-paclitaxel imala je ukupno preživljavanje od 12.9 meseci u poređenju sa grupom tretiranom dubletom topotecan-paclitaxel sa OS od 10.3 meseca (87).

Nakon platina bazirane hemoterapije, pacijentkinje sa perzistentnim i rekurentnim karcinomom grlića materice su dugi niz godina bile limitirane za dalju terapiju. U novije vreme sve više se radi na imunoterapiji. Proces angiogeneze je esencijalan za rast novog tkiva, zarastanje rana i embriogenezu, ali isto tako i za rast tumora. Vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) je glavni medijator tumorske angiogeneze. Neovaskularizacija je u direktnoj vezi sa širenjem bolesti i obrnuto proporcionalna preživljavanju. **Bevacizumab** je prvi inhibitor angiogeneze koji je odobren za upotrebu u lečenju kancera (88). Ostali antiangiogeni agensi koji su trenutno u studijama ispitivanja su sunitinib, pazopanib, lapatinib i cediranib. U studiji GOG 240 dodatak bevacizumaba kombinaciji hemoterapijskih agenasa kod pacijentkinja sa rekurentnim, perzistentnim i metastatskim karcinomom cerviksa produžio je ukupno preživljavanje za 3.7 meseci (89).

1.10. Radioterapija

Primena jonizujućeg zračenja u tretmanu obolelih od malignih oboljenja započela je skoro od samog otkrića X-zraka od strane Rentgena 1895. godine. Transkutana radioterapija se razvijala kroz četiri perioda: period otkrića X zraka, periodi primene ortovoltazne radioterapije, zatim megavoltazne radioterapije i period radioterapijske primene ubrzanih jona (90). U svakom od ovih perioda cilj je bio isti, efikasna kontrola bolesti uz očuvanja kvaliteta života.

Period otkrića- počinje nakon otkrića X - zraka i traje do kasnih 20-ih godina prošlog veka; tokom ovog perioda došlo je do otkrića atoma, subatomske i elektromagnetne čestice i

načina njihove primene u lečenju. Kao izvor X-zračenja u ovom periodu se koristila Kruksova cev, čija je primena bila ograničena na površne promene na koži.

Period ortovoltazne radioterapije – traje od kraja 20-ih pa do 50-ih godina prošlog veka; u odsustvu prodornih snopova koji bi mogli da dosegnu do dubljih tkiva, tretiranje duboko lokalizovanih tumora baziralo se na radijumskom intrakavitarnom i intersticijalnom zračenju. Prva supervoltazna X cev, projektovana od strane W.Coolidge - tzv. X-cev sa vrućom katodom, omogućila je nešto veći prodor jonizujućeg zračenja u tkivo i bila je baza za konstrukciju linearnih akceleratora, koje je razvio Widero 1927. godine.

Period megavoltazne radioterapije – je započeo 50-ih godina prošlog veka, i još traje. Najveći napredak tokom ovog perioda su razvoj kobaltne teleterapije, sa zračenjem srednje energije 1,25 MeV, i razvoj megavoltaznih linearnih elektronskih akceleratora energije 4–6 MeV pa sve do 20 MeV. Sa povećanjem energije fotona raste i prodornost zračnog snopa, uz značajnu poštedu kože. Različitim tehnikama primene zračenja postiže se poboljšana kontrola bolesti.

Period primene jona- priroda interakcije ubrzanih naelektrisanih čestica velike mase sa materijom je takva da se apsorbovana energija u zavisnosti od dubine tkiva opisuje tzv. Bragovom krivom. Ova kriva posle dostignutog maksimuma na nekoj dubini, koja direktno zavisi od energije jona, naglo pada na nulu. Time se postiže povećanje konformalnosti postignute dozne raspodele i pošteda velikog volumena zdravih tkiva.

Radioterapija se deli na spoljašnju (eksterna ili transkutana zračna terapija) i unutrašnju (brahiterapija). Moderna eksterna radioterapija podrazumeva primenu megavoltazne radioterapije fotonima, elektronima ili jonima, sa ciljem homogenog ozračivanja terapijskom dozom regije tumora (ležišta tumora kod operisanih pacijenata) i regionalnih limfatika, a brahiterapija omogućava ozračivanje ciljnog (tumorskog) volumena visokim kontaktnim dozama plasiranjem radoizotopskog izvora zračenja neposredno u tumor. Zračna terapija može da se sprovede kao jedini radikalni tretman, potom u kombinaciji sa drugim modalitetima lečenja malignih bolesti (intraoperativna, neoadjuvantna i adjuvantna radioterapija). Takođe se sprovodi u palijativne svrhe, radi olakšanja simptoma kod pacijenata sa uznapredovalim formama tumora.

Kod ranih stadijuma karcinoma grlića materice (FIGO stadijumi I-IIa) primarnu terapijsku opciju predstavlja radikalna histerektomija sa pelvičnom limfadenektomijom. Postojanje patohistoloških faktora rizika za relaps bolesti predstavlja indicaciju za sprovođenje adjuvantnog lečenja (postoperativne radioterapije sa ili bez konkomitantne hemoterapije). Rani stadijumi bolesti su povezani sa visokim preživljavanjem, između 60-90% (40).

Definisane su dve grupe patohistoloških faktora rizika za nastanak relapsa bolesti: grupa srednjeg i grupa faktora visokog rizika. U faktore srednjeg rizika spadaju: veličina tumora, dubina stromalne invazije, postojanje limfovaskularne invazije. Izolovano ovi faktori ne povećavaju značajno stopu relapsa, međutim kada se kombinuju, rizik od recidiva se povećava na 15 - 20%, slično kao kod faktora visokog rizika (91). U okviru GOG scoring sistema, kombinacijom navedena tri faktora kvantifikuje se kliničko-patološki rizik od recidiva nakon radikalne histerektomije (92). Pokazano je da vrednost GOG skora >120 korelira sa stopom recidiva od 41%. Kod ovih pacijentkinja indicovano je sprovođenje postoperativne radioterapije, čijom primenom se smanjuje rizik za nastanak lokalnog recidiva za 47% (40).

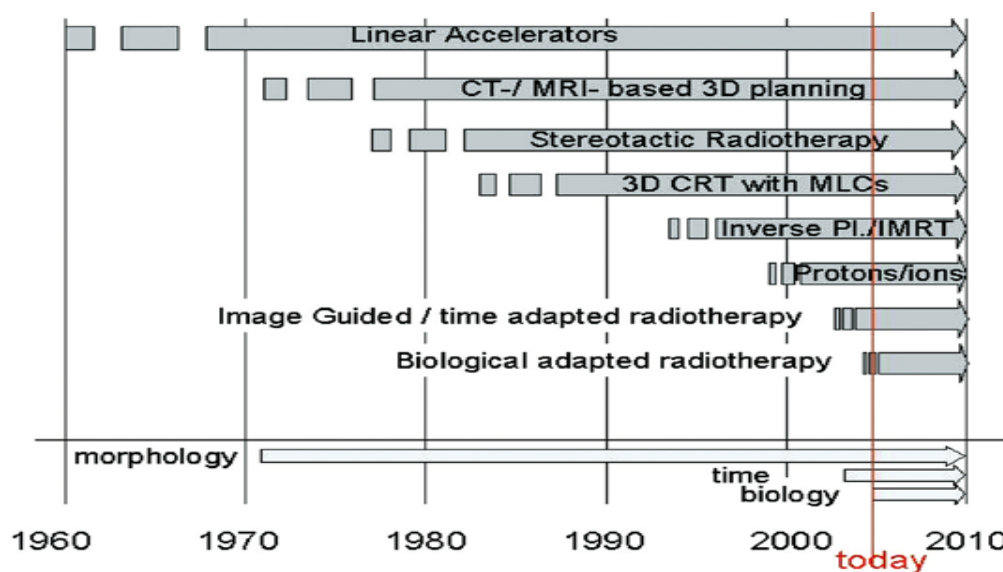
Faktori visokog rizika za nastanak relapsa bolesti uključuju invaziju parametrija, pozitivne ili bliske hirurške margine i metastaze u pelvičnim limfnim nodusima. Kod pacijentkinja sa jednim ili više faktora rizika indicovano je sprovesti postoperativnu hemo-radioterapiju (CHRT), jer su rezultati nekoliko randomizovanih studija pokazali da u ovoj grupi pacijentkinja primena CHRT dovodi do poboljšanja ukupnog preživljavanja (93).

1.10.1. Eksterna radioterapija

Klasična, konvencionalna tehnika zračenja primenjivana u prethodnim decenijama, u tretiranju tumora ginekološke regije podrazumevala je primenu dva paralelna suprotna pelvična polja, a planiranje geometrije zračenja je bazirano na koštanim anatomskim strukturama sa radiografije. Ponekad je bilo moguće postići i ograničenu vidljivost šupljih

struktura, npr. davanjem kontrasta u mokraćnu bešiku i creva. Uz nemogućnost vizualizacije samog tumora, ova tehnika je bila povezana sa velikom toksičnošću jer nije bilo kontrole ozračivanja organa od rizika. Takođe veliki problem je predstavljalo ozračivanje tumora u pokretnim organima, zbog čega su zračna polja bila ekstenzirana, doprinoseći još većim komplikacijama lečenih pacijenata.

Kako je radioterapija modalitet lečenja koji se u velikoj meri zasniva na tehnologiji, radioterapijske tehnike su se značajno promenile tokom proteklih nekoliko decenija, zahvaljujući napretku na poljima inženjeringa i računarstva. Tehnološki napredak u vidu razvoja novih imidžing tehnika (CT, MRI i PET), i kompjuterskih sistema za planiranje zračnog tretmana, kao i razvoj linearnih akceleratora sa sistemom multileaf kolimatora (MLC) doveli su do razvoja modernih, visoko preciznih tehnika zračne terapije (standardna 3D konformalna radioterapija, intenzitetom-modulisana radioterapija, stereotaksična, image-guided radioterapija) (94) (Slika 8).



Slika 8. Razvoj novih radioterapijskih tehnika poslednjih decenija (preuzeto iz Schlegel W, Bortfeld T, Grosu AL. New Technologies in Radiation Oncology) (94)

1.10.1.1. Trodimenzionalna konformalna radioterapija (3DCRT)

Počevši od kraja 70-ih godina prošlog veka, kompjuterizovana tomografija je postala osnovna metoda oslikavanja (virtuelizacije) pacijenta za potrebe modernog planiranja i isporuke tačne zračne terapije, kao i uslov za uvođenje nove tehnike- *trodimenzionalne konformalne radioterapije*. Informacije dobijene na CT imidžingu, u vidu trodimenzionalne identifikacije vidljivog tumora (ili ležišta tumora u postoperativnom pristupu) i svih okolnih organa u riziku, direktno se inkorporiraju u proces planiranja, čime se postiže kvalitativna i kvantitativna procena obuhvaćenosti ciljnog volumena terapijskom dozom, kao i procena ugroženosti okolnih organa od rizika (94). 3DCRT se sprovodi kombinacijom seta stacionarnih zračnih snopova koji se prilagođavaju obliku ciljnog volumena primenom MLC sistema (otud i ime od latinske reči *conformare*-oblik). Zračni snopovi su uniformnog intenziteta po celom poprečnom preseku zračnog polja, a mogu se modifikovati korišćenjem kompenzujućih i klinastih filtera, čime se u zračnom volumenu postiže homogena sumarna distribucija zračne doze (95). Važan korak u 3DCRT bio je uvođenje oblikovanja ivica zračnih polja korišćenjem automatizovanog MLC sistema napravljenih od legura velike gustine sa niskim tačkama topljenja. Multileaf kolimator (sistem multilisnih kolimatora) omogućavaju brzo i fleksibilno podešavanje oblika zračnog polja prema obliku tumora i organa od rizika (96).

Izveštaji ICRU 50 iz 1993. godine i ICRU 62 iz 1999. god standardizovali su nomenklaturu korišćenu u 3DCRT planiranju, i predstavljaju preporuke za delineaciju cilinih volumena i organa pod rizikom. Njima se definišu veličine parametara neophodnih za postavljanje preskripcije doze, ali i uslova tolerantnih doza u radioterapiji (97,98).

Za planiranje konvencionalne 3D konformalne radioterapije koristi se tkzv. **direktno planiranje (forward treatment planning)**, gde se geometrija snopa (orijentacija snopa, oblik preseka, modifikacije težine snopa) prvo definišu, a potom vrši kalkulacija 3D dozne distribucije. Nakon kvalitativnog pregleda plana od strane fizičara i lekara, plan se postepeno koriguje modifikacijom inicijalne geometrije (npr. promena težine priraštaja zračnih snopova, dodatak snopa, promena energije), kako bi se poboljšala pokrivenost

ciljnog volumena određenom dozom i /ili smanjila doza koju primaju organi od rizika. Proces se ponavlja dok se ne generiše zadovoljavajući plan.

Dalji napredak i visoku preciznost u delineaciji predstavlja planiranje pomoću *funkcionalnog imidžinga*, MR-a i PET CT-a.

1.10.1.2. Intenzitetom- modulirana radioterapija (IMRT)

Intenzitetom- modulirana radioterapija predstavlja sledeći, napredni korak u konformalnoj radioterapiji. To je tehnološki kompleksna radioterapijska opcija razvijena sa ciljem da se radijaciona doza isporuči na nepravilne i nehomogene ciljne volumene uz maksimalnu poštedu zdravih okolnih struktura. IMRT je napredna konformalna tehnika sa novim karakteristikama: koristi multipla segmentna polja sastavljena od serija MLC oblika, pri čemu se intenzitet svakog snopa namerno moduliše, sa krajnjim ciljem da se u ciljnom volumenu postigne kontrolisano nehomogena distribucija doze (99). IMRT tehnika danas predstavlja standard lečenja u radioterapijskim centrima razvijenih zemalja, sa primenom u lečenju većine maligniteta, genitourinarne, regije glave i vrata, centralnog nervnog sistema, kao i tumora ginekološke regije (100,101,102). Podatak je da u periodu od 2002. do 2004. godine primena IMRT porasla je sa 32% na 73% (103).

Primena IMRT tehnike zahteva nekoliko nivoa kompleksnosti i infrastrukture u odnosu na konvencionalne metode radioterapije. Takođe je vremenski zahtevnija od strane svih članova radioterapijskog tima.

Kod IMRT-a proces planiranja je obrnut, i tako se i naziva. Kod **inverznog planiranja**, fokus je na željenom ishodu (npr. specifična dozna distribucija) odnosno unapred zadatim doznim parametrima. Inicijalno se sistemu zadaju kriterijumi koje plan treba da zadovolji, potom kompjuter (sistem za optimizaciju) prilagođava parametre snopa (najčešće se moduliše intenzitet) kako bi se postigao zacrtani cilj, odnosno zadovolje zacrtani dozni parametri. Ukoliko planer nije zadovoljan planom, proces počinje ispočetka, prilagođavajući zadate kriterijume na pravi način (tkzv. end point) (99) .

- IMRT tehničke opcije:

1. Static- step and shot metod

Najjednostavniji vid IMRT tehnike se ostvaruje tehnikom „step-and-shot“ modulisanja doze. Većim brojem snopova se iz različitih pravaca ozračuje ciljane zapremine, a intenzitet svakog zračnog snopa se moduliše segmentiranjem. To znači da se polje ostvaruje superpozicijom većeg broja njegovih segmentnih podpolja (segmenta), istog pravca i energije, a različitih oblika i intenziteta zračenja. Segmenti isporučuju dozu jedan po jedan i kažemo da je svaki segment upravo jedan „shot“. Između isporuka doze dva susedna segmenta zračenje se zaustavlja da bi se MLC repositionirali u novu konfiguraciju, kada se izvrši isporuka zračenja za dati segment (104). Za izvođenje ove tehnike dovoljni su relativno jednostavni MLC sistemi, a prekinuti tretman je moguće nastaviti od mesta prekida zračenja. Jednostavniji planovi „step-and-shot“ tehnikom mogu da se izrade direktnim planiranjem manjeg broja segmenta, dok je za zahtevne distribucije doze neophodno inverzno planiranje. Veliki broj segmenta po planu, međutim, može značajno da produži vreme isporuke doze po zračnoj frakciji.

2. Dynamic- sliding window

To je brža zračna tehnika od statičkog IMRT kojom se mogu postići kompleksnije dozne distribucije, prvi put implementirana za kliničku upotrebu u Memorial Sloan-Kettering Cancer Center u Njujorku. Ipak mane su što efekat ivice leaf-a može dati dozimetrijske greške kod malih polja, segmenti su kompleksni za verifikaciju, teži je nastavak eventualno prekinutnog tretmana. Takođe za dinamički IMRT neophodan je kompleksni MLC sistem i sistem za inverzno planiranje. Sa povećanjem pokretljivosti MLC-sistema rastu i mogućnosti efikasnijeg modulisanja profila početnih IMRT-polja. Dok pravci polja, definisani uglovima gentryja, ostaju statički, u „sliding window“ ili DMLC (dynamic MLC) IMRT tehnici, listni kolimatori su sve vreme u pokretu (104). Njihovom isprogramiranom dinamičkom promenom oblika segmentnih polja, moduliše se

intenzitet snopa, bez prekida zračenja, sve do ostvarivanja željenog profila polja. Brzine kretanja listova kolimatora proračunavaju se u okviru inverznog planiranja. Za primenu „sliding window“ tehnike, MLC sistem mora da bude u dobroj tehničkoj kondiciji, radi preciznog postizanja modulišućeg kretanja bez prekida zračenja.

3. Tehnike rotacionim poljima = Arc terapija

U skorije vreme dolazi do razvoja - IMRT radioterapije sa rotacionim poljima, sa ciljem da se premoste neka ograničenja koje ima IMRT sa fiksnim poljima (105). Osnova koncepta rotacione terapije je da se omogući ozračivanje u toku kontinuirane rotacije glave aparata oko pacijenta, tako da pacijent može biti tretiran permanentno tokom punog kruga od 360 stepeni. Osnovna prednost u odnosu na IMRT fiksnim gentryjem jeste poboljšanje efikasnosti isporuke terapijske doze, što je posledica skraćivanja vremena tretmana i smanjenja broja monitorskih jedinica (MU). Samim tim smanjena je i doza koju je primio ostatak tela.

Rana IMRT rotaciona tehnika IMAT (Intensity modulated arc therapy) se koristila istovremeno i na istim mašinama kao IMRT fiksnim poljima. Za optimizaciju i planiranje je takođe korišćen isti sistem za planiranje, tretirajući rotaciona polja kao sekvence malih statičkih polja sa dinamičkim MLC. Ova IMRT tehnika ima sve prednosti i mane koje ima i IMRT tehnika fiksnim poljima. To je razlog zašto se IMAT, zajedno sa IMRT fiksnim poljima, smatra konvencionalnom IMRT tehnikom.

Dva su osnovna oblika napredne rotacione terapije modulisanog intenziteta: tomoterapija i VMAT tehnika.

a) Tomoterapija je IMRT tehnika malih otvora polja. Doza se moduliše otvaranjem i zatvaranjem više malih segmenata – bimleta – binarnim MLC sistemom MIMiC (Multivariate intensity modulating collimator, NOMOS Corporation, USA) i to u uskom transverzalnom pojasu pacijenta. Izvor zračenja, kao i u tomografiji, sve vreme rotira oko aksijalne ose pacijenta. Da bi se postigla doza u zadatoj zapremini, sto i pacijent se u toku zračenja transliraju duž aksijalne ose. Govorimo o serijskoj (statičkoj) ili spiralnoj

(dinamičkoj) tomoterapiji u zavisnosti od toga da li se sto kreće u koracima ili kontinuirano (104).

Serijska tomoterapija je terapijski analog CT skenera i dugo je bio najzastupljeniji vid rotacione IMRT. Vrlo je zahtevna po pitanju tačnosti pomeranja stola s obzirom da se ukupna doza dobija sumiranjem uskih uzastopno ozračenih pojaseva. Greške u poziciji stola na milimetarskom nivou mogu da budu uzrok grešaka u ukupnoj dozi reda veličine i 10-20%. Sa spiralnom tomoterapijom poboljšana je efikasnost zračenja (broj bimleta u gentriju je veći, a zračenje se isporučuje u punom krugu za razliku od 270 stepeni u serijskoj tomoterapiji), kao i pouzdanost reproducibilnosti doze (neprekidnost dozne distribucije na osnovu ravnog kretanja stola).

Na gentriju tomoterapijske mašine montira se konvencionalni CT skener koji se koristi za akviziciju terapijske slike i za verifikaciju pozicioniranja pacijenta pre i u toku zračenja. Osim toga, postavljanjem detektora dijametralno suprotno MIMiC sistemu i kompjuterizovanom rekonstrukcijom pacijenta na osnovu dobijenih podataka praktično se instalira megavoltažni CT skener za proveru pozicioniranja.

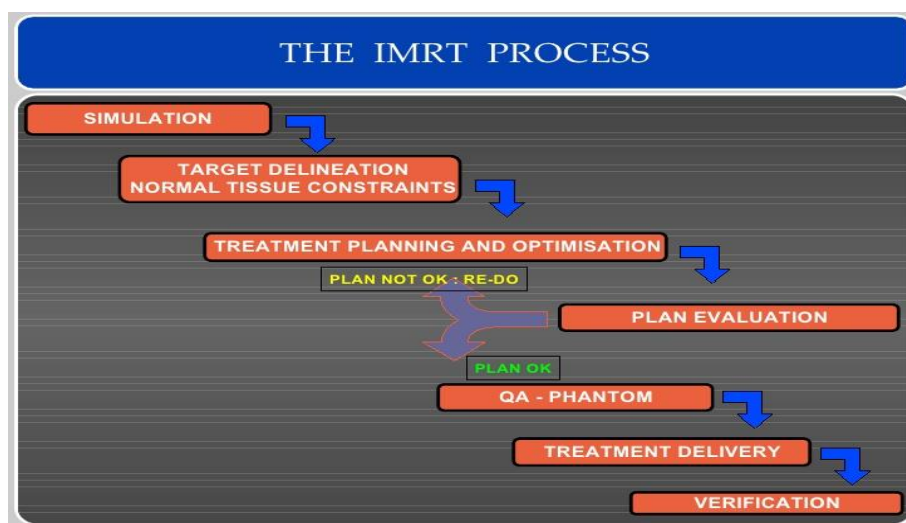
b) Zapremski modulirana rotaciona terapija, VMAT (volumetric modulated arc therapy) je nastala kao rezultat novih tehnoloških mogućnosti na akceleratorima i potrebe za povećanjem efikasnosti same isporuke doze u IMRT (106). Najčešće se zračna frakcija VMAT tehnikom ostvaruje jednom rotacijom glave aparata u punom krugu oko pacijenta. Intenzitet doze se, pri tome, moduliše sistemom dinamičkih MLC, promenljivom brzinom rotacije gentrija kao i promenljivom brzinom isporuke doze u toku zračenja. Vreme isporuke doze od 2 Gy zahtevnog radioterapijskog plana od dva rotaciona polja, na modernim mašinama visokih maksimuma brzine zračenja (visok *doserate* parametar), ne prelazi 2-3 min. Ovo je i glavna prednost VMAT tehnike.

Prosečan broj isporučenih monitorskih jedinica kod VMAT plana u odnosu na IMRT fiksnim poljima manji je 2-3 puta, čime su redukovane i ukupne doze na pacijenta. Smanjenje vremena samog zračenja smanjuje nivo interfrakcijskih pomeranja, što obezbeđuje bolju zaštitu tumoru bliskih organa pod rizikom od zračenja. Akceleratori sa VMAT opcijom po pravilu imaju montirane napredne imidžing uređaje za kontrolu pozicije pacijenta pre i u toku zračne frakcije. Optimizacioni algoritam inverznog planiranja VMAT

tehnikom značajno je unapređen u odnosu na konvencionalnu IMRT i maksimalno je prilagođen performansama aparata, što se, opet najviše odražava na rast efikasnosti ozračivanja (105,106).

- **IMRT proces planiranja, ciljni volumeni i dozno-volumni parametri**

IMRT proces planiranja je sličan kao i kod svake konformalne radioterapijske tehnike (Slika 9).



Slika 9. IMRT proces planiranja

Nakon adekvatne imobilizacije, radi se CT skeniranje regije od interesa, sa/bez upotrebe kontrastnih sredstava. Potom se vrši delineacija ciljnih volumena i organa pod rizikom, a nakon toga planiranje uz optimizaciju. Jedna od značajnih prednosti IMRT tehnike zračenja je mogućnost delineacije više ciljnih volumena koji mogu biti različito tretirani (različite ukupne doze, dnevno fracionisanje) metodom simultanog integrisanog boost-a (SIB), što je naročito važno u okviru tretmana metastatski izmenjenih limfatika sa većim dozama (107). Evaluacija plana se vrši zajedničkim učešćem lekara i fizičara. Ukoliko plan ispunjava sve specifične zahteve radi se dozimetrijska verifikacija na fantomu, potom verifikacija pozicioniranja pacijenta i započinjanje zračnog tretmana tokom kojeg se svakodnevno vrši provera pozicioniranja.

Delineacija target volumena i specifikacija doze prema ICRU preporukama (Slika 10) (97,98,108):

GTV (gross tumor volume): makroskopski vidljivi tumor definisan radiološki ili klinički;

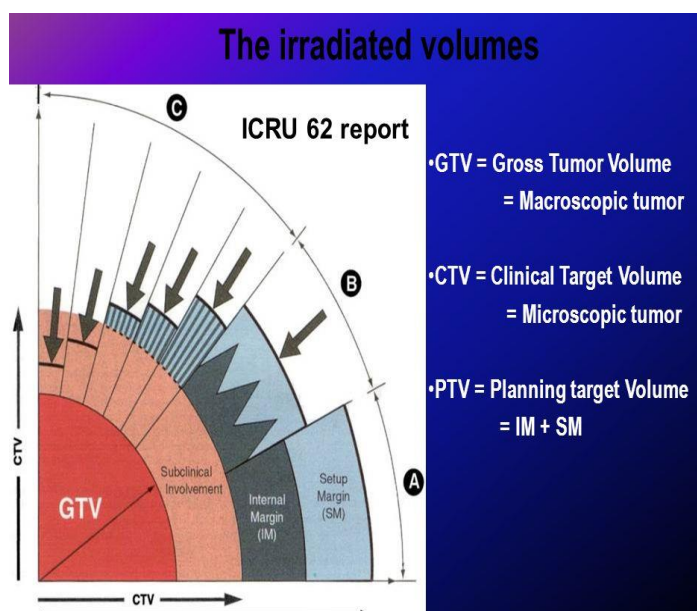
CTV (clinical target volume): regija suspektnog mikroskopskog širenja tumora; tumor ili operativni ožiljka sa određenom marginom

ITV (internal target volume): GTV/CTV sa marginom koja obuhvata fiziološka pomeranja tumora i organa

PTV (planning target volume)- uzima u obzir eventualne greške planiranja i pozicioniranja i pokrete organa i pacijenta.

Treated Volume (Tretirana zapremina): Zapremina tumorskog i okolnog normalnog tkiva koje je obuhvaćeno izodoznom površinom definisanom terapijskom dozom (V_{95}).

Irradiated Volume (Ozračena zapremina): Zapremina unutar izodozne površine sa mogućim biološkim uticajem na normalno tkivo obuhvaćeno tom zapreminom. Izbor doze koja definiše izodoznu površinu zavisi od razmatranog biološkog ishoda.



Slika 10. Ciljni tumorski volumeni definisani ICRU preporukama

Kod IMRT, u odnosu na konvencionalnu radioterapijsku tehniku, povećan je volumen zdravih tkiva koji je ozračen niskim dozama, što je povezano sa povećanim rizikom od sekundarnih maligniteta. Razlika postoji i među različitim IMRT tehnikama, i to bi trebalo da se uzme u obzir pri izboru optimalne tehnike, naročito za decu i mlađe pacijente (109).

Pre planiranja mora da se tačno definiše (ICRU):

- prepisana (ciljana) doza, referentna tačka u volumenu na koji je preskribovana, kao i broj frakcija.

Pošto realni radioterapijski planovi nisu idealni i ne može da se postigne 100%-tna pokrivenost PTV-a sa tačnom prepisanom dozom, mora da se prihvati određeno odstupanje od idealne dozne pokrivenosti i apsolutne zaštite okružujućeg tkiva. Ova odstupanja se ograničavaju zadavanjem sledećih dozno-zapreminskih uslova na radioterapijski plan:

- Maksimalna doza na PTV (*icru50/62*), tačnije doza bliska maksimalnoj (*icru83*). Definiše se kao D_2 – doza koja pokriva 2% zapremine PTV-a. Ovoj maloj zapremini PTV-a se, prema tome, toleriše da primi visoku dozu D_2 , za koju ICRU-83 preporučuje do 107% prepisane doze.
- Minimalna doza na PTV (*icru50/62*), tačnije radi se, u strogo matematičkom smislu, o dozi bliskoj minimalnoj, kako je ICRU83 i naziva. Definiše se kao D_{98} – doza koju prima 98% zapremine PTV. To je doza nešto niža od prepisane doze na PTV i ICRU preporučuje za IMRT da D_{98} bude bar 95% prepisane doze.
- srednja i maksimalna doza unutar PTV-a i CTV-a
- procenat (ili deo zapremine) PTV i CTV koji prima preskribovanu prepisanu dozu (V_{100})
- za svaki organ od rizika; maksimalna (D_{max}), minimalna (D_{min}) (u smislu doza bliskih maksimumu i minimumu, osim u slučaju vrlo malih organa poput sočiva ili hijazme gde se zaista razmatraju max i min) i srednja doza (D_{mean}), kao i volumen organa koji prima tzv. tolerantnu dozu. *Tolerantna doza* na normalno tkivo organa u riziku je ona vrednost doze koja, saopštena datoj zapremini organa, drastično povećava rizik od određene neželjene reakcije. Tolerantna doza se predstavlja u vidu dozno-zapreminskih uslova.

Verifikacija pozicioniranja pacijenta- kod visoko konformalnih tehnika kao što je IMRT, potrebno je svakodnevna proveravati i po potrebi korigovati pozicije targeta i, uostalom, cele regije koja je u zračnom polju. Postoji više načina na koji se ovo ostvaruje u praksi, kao što su ultrazvuk, radiografija implantiranih radioopacifikovanih markera ili CT imidžing. Cilj je dovesti pacijenta u terapijski položaj i prilagoditi dnevnu poziciju target volumena zračnim poljima, a sve to prema imidžingu koji se ostvaruje na terapijskom stolu akceleratora pre i u toku zračenja (99). Verifikacija je utoliko značajnija što je eskalacija doze veća.

Za verifikaciju pozicioniranja pacijentkinja ginekološke regije uspešno se koristi tzv. portal imidžing (EPID, Electronic portal imaging device), uređaj kojim se slikaju dve ortogonalne megavoltažne radiografije, što je dovoljno za proveru položaja izocentra radioterapijskog plana u odnosu na pacijentkinju. Sve češće se u istu svrhu koriste i kilovoltažne 2D-grafije. Potpuniju informaciju o položaju pruža 3D rekonstrukcija zračene regije CBCT-tehnikom (Cone beam computerized tomography), opcija za verifikaciju koja se ugrađuje na moderne akceleratora (110). U on-line pristupu verifikaciji, dobijene slike se analiziraju na licu mesta i po potrebi se vrši korekcija položaja pacijenta pre isporuke.

Dozimetrijska verifikacija plana - zbog visokih tehnoloških zahteva koje aparat za zračenje treba da ispuni i iz bezbednosnih razloga po pacijenta preporučuje se da se ostvarivost svakog radioterapijskog plana sa velikim brojem segmenta i visokom dinamikom parametara koji se menjaju u toku zračenja, proveriti dozimetrijski. Ovo je novi korak u pripremi za zračenje koji zahtevaju IMRT tehnike u odnosu na 3DCRT. Postoje brojne metode i raznovrsna dozimetrijska oprema koje se za to koriste. One pokrivaju proveru reproducibilnosti mapa intenziteta svakog zračnog polja ili njihove superpozicije merenjem fluens-mapa (relativna dozimetrija), proveru apsorbovane doze u dozimetrijskom fantomu (tzv. apsolutna dozimetrija). Može da se izvodi na sofisticiranije i manje direktne načine koji uključuju preračun DVH plana na fantomu na osnovu merenja doza na 2D-matričnim detektorima postavljenih u fantom, i tako dalje. Sva merenja se izvode na aparatu na kome će pacijent da se tretira, pre početka zračnog tretmana (111).

1.10.2. Brahiterapija

Naziv brahiterapija nastao je od grčke reči brachios, što znači „kratka udaljenost“, a odnosi se na terapijsku upotrebu enkapsuliranih radionuklida unutar ili blizu tumora. Karakteriše se mogućnošću isporuke visoke koncentrovane doze u određeni ciljni volumen, uz poštedu okolnih struktura. Ponekad se naziva i kiriterapija, jer je razvoj vezan za otkriće ^{226}Ra od strane Marije Kiri 1898. godine. Prva primena bila je u vidu postavljanja izvora zračenja na tumore kože ili njihovu blizinu, a prva transvaginalna upotreba bila je u lečenju karcinoma grlića materice 1905. godine. U početku je postavljanje izvora ^{226}Ra vršeno manuelno, ali otkrićem veštačkih radioizotopa, kao i uvođenjem „afterloading“ tehnike smanjena je opasnost od izlaganja zračenju. Primena novih imidžing tehnika (CT, MR, transrektalni UZ) i sofisticirani kompjuterizovani sistemi planiranja tretmana doveli su do daljeg napretka u brahiterapijskom lečenju, sa poboljšanjem preciznosti pozicioniranja aplikatora, i boljom optimizovanom doznom distribucijom (112).

Postoji više podela brahiterapijske tehnike (113).

U zavisnosti od jačine doze deli se na:

- LDR – low dose rate (brzina doze 0,4-2 Gy/h)
- PDR - pulsed-dose-rate (0.5-1.0 Gy/h)
- MDR – medium dose rate (2-12 Gy/h)
- HDR – high dose rate (> 12 Gy/h)

U zavisnosti od trajanja zračenja deli se na trajnu i privremenu.

- trajna podrazumeva da radioaktivna "zrna" ostaju u telu. Njihova radioaktivnost vremenom opada, a meri se vreme poluraspada. Trajni implantati su pravljene od izotopa ^{198}Au i ^{125}I , a danas od ^{125}I , ^{102}Pd i ^{131}Cs i koriste se u lečenju karcinoma prostate.
- privremene metode, nakon plasiranja radioaktivnog izvora i ozračivanja, izvor se vadi iz tela pacijenta.

Podela u zavisnosti od pozicije radionuklida:

- intersticijalna (radioaktivni izvor se nalazi unutar tumora)
- kontaktna (radioaktivni izvor je u blizini tumora); deli se dalje u četiri podgrupe: intrakavitarna, intraluminalna, endovaskularna i površinska

Za razliku od eksterne zračne terapije, brahiterapija je invazivna metoda, koja zahteva inserciju aplikatora, koji tehnički služe kao vodiči izvora zračenja i njegovom pozicioniranju prilikom samog tretmana. Kod postoperativnog lečenja karcinoma grlića materice aplikatore predstavljaju Fletcher ovoidi (Slika 11).



Slika 11. Aplikatorski sistem Fletcher ovoida

Nakon plasiranja aplikatorskog sistema vrši se verifikacija položaja uz određivanje referentnih tačaka organa od rizika (mokraćne bešike i rektuma). 2D brahiterapijska metoda podrazumeva dve radiografije karlice pod uglom od 90 stepeni i kontrastom obeleženim organima pod rizikom (bešika i rektum). Preksripcija terapijske doze u toku postoperativne brahiterapije kod karcinoma grlića materice, vrši se na 0,5 cm udaljenosti od površine plasiranih ovoida regije vaginalnog ožiljka. U razvijenim zemljama je standard postala 3D brahiterapija planirana pomoću CT ili MR-a, gde se sa visokom preciznošću vrši delineacija tumora/vaginalnog ožiljka i organa od rizika, uz jasno određivanje pokrivenosti ciljnog volumena i opterećenja na organe od rizika (OAR). Međutim, visoka cena je glavna prepreka za njegovu široku upotrebu, posebno u zemljama u razvoju (112).

Brahiterapija karcinoma grlića materice, a i ostalih regija sprovodi se prema preporukama koje su dali GEC-ESTRO (Groupe Européen de Curiethérapie [GEC] i European Society for Radiotherapy & Oncology [ESTRO]). ICRU 89 dalje definiše principe GEC ESTRO preporuka (114,115).

1.11 Komplikacije

Sa poboljšanim stopama izlečenja od malignih tumora, sve važnija postaju pitanja kvaliteta života lečenih pacijenata što je u direktnoj veza sa komplikacijama sprovedenog lečenja. Od izuzetne važnosti u smanjivanja toksičnosti vezane za sprovedeno lečenje je primena novih hirurških i radioterapijskih tehnika. Sve je više istraživanja genetike radiosenzitivnosti, koja čini osnovu radiosenzitivnosti samog pacijenta, i dodatno utiče na nastanak komplikacija.

Lečenje karcinoma grlića materice povezano je sa komplikacijama, koje mogu značajno da redukuju kvalitet života pacijentkinja, a izraženije su kod kombinovanog tretmana (hirurgija, radioterapija, hemoterapija). Morbiditet kombinovane terapije zavisi od kombinacije mnogobrojnih faktora, kao što su tip operacije, protokol hemoterapije, radioterapijske tehnike, doze zračenja, performans statusa pacijenta, drugih komorbiditeta (hronične bolesti, dijabetes melitus, ateroskleroza). Komplikacije od strane urinarnog trakta su češće nakon hirurškog tretmana (6-20%), a komplikacije na crevima nakon radioterapije (1-13%) (116). Hemoradioterapija povećava 5-godišnje preživljavanje za 6%, ali je povezana sa povećanjem ukupne akutne toksičnosti za 2-10 puta.

1.11.1. Hirurške komplikacije

Najčešća komplikacija nakon radikalne histerektomije je pojava urinarne disfunkcije, koja nastaje kao posledica parcijalne denervacije m.detrusora. Većina pacijentkinja ima neki oblik urinarne disfunkcije postoperativno (od gubitka senzacija mokraćne bešike, preko nemogućnosti započinjanja pražnjenja do potpune urinarne inkontinencije, a hronična hipotonija ili atonija mokraćne bešike javlja se kod 3-5% pacijentkinja) (117).

Smatra se da oštećenje autonomnog nervnog sistema tokom radikalne histerektomije ima ključnu ulogu u etiologiji kako disfunkcije mokraćne bešike, tako i drugih komplikacija- seksualne disfunkcije i poremećaja kolorektalnog motiliteta koji se javljaju kod ovih pacijentkinja. Da bi se sprečile ove komplikacije, japanski ginekolozi su tokom

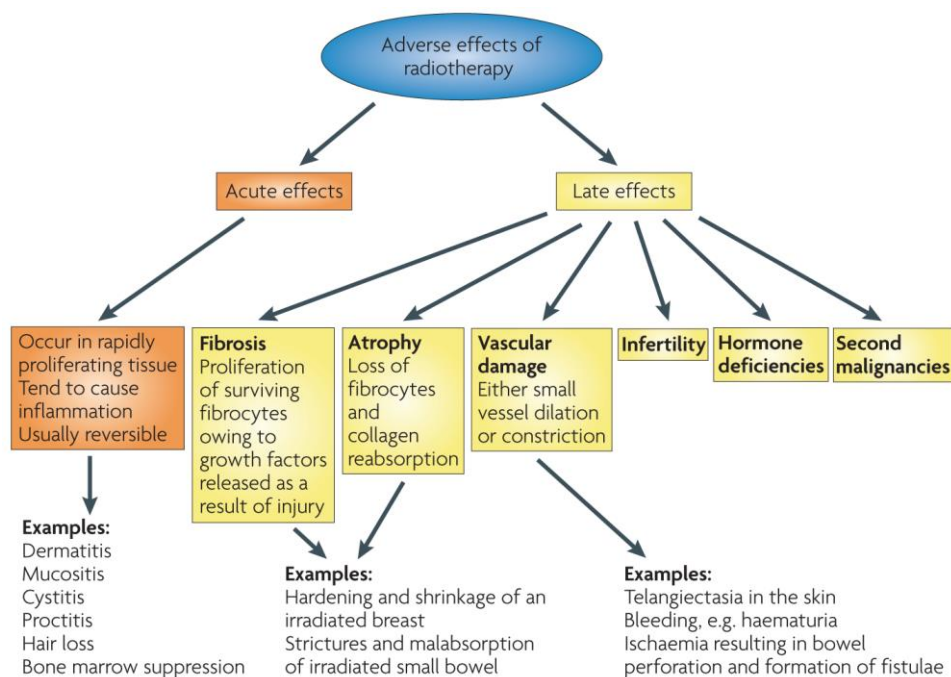
60-ih godina prošlog veka uveli hiruršku tehniku sa očuvanjem autonomnih nerava karlice koja se i danas široko koristi - nerve sparing radikalnu histerektomiju (118). Kliničke studije su pokazale da je nerve-sparing radikalna histerektomija izvodljiva i sigurna, osim kod izrazito gojaznih pacijentkinja i onih sa bulky tumorima. Postala je danas standard u mnogim centrima, a u poređenju sa klasičnom tehnikom znatno poboljšava kvalitet života pacijentkinja (119).

Pored disfunkcije mokraćne bešike postoji čitav niz drugih mogućih postoperativnih komplikacija: veći gubitak krvi, ureterovaginalna fistula (1-2% pacijentkinja), vesicovaginalna fistula (>1%), pulmonarna embolija (1-2%), opstrukcija tankih creva (1-2%), infekcija rane, duboka venska tromboza, pelvični celulitis, infekcija urinarnog trakta. Subakutne komplikacije uključuju formiranje limfocista i edema donjih ekstremiteta, što je posledica ekstenzije sprovedene disekcije limfnih nodusa (120,121). Magrina je u svojoj studiji na 375 pacijentkinja kod kojih je sprovedena modifikovana radikalna histerektomija pokazao da je 24% imalo postoperativne komplikacije (117). Pacijentkinje kod kojih je sprovedena pelvična limfadenektomija imale su više stope limfedema donjih ekstremiteta (30-40%). Abrão i saradnici su pokazali stopu morbiditeta od 37.5% i stopu mortaliteta od 0.6% u svom istraživanju (122). Najčešća intraoperativna komplikacija je bila povreda velikih krvnih sudova, a najčešće postoperativne komplikacije su bile infekcija mokraćne bešike (20.8%), urinarna disfunkcija (9.2%) i uretralna fistula (2.9%).

1.11.2. Radioterapijske komplikacije

Radioterapijska toksičnost je klasifikovana od strane Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) kao akutna i kasna toksičnost (123) (Tabela 4).

Akutna toksičnost se javlja tokom i 3 meseca nakon tretmana, na brzo proliferativnim tkivima i uglavnom je reverzibilna. Kasna toksičnost je često ireverzibilna i javlja se 6 meseci do nekoliko godina nakon tretmana, a osnova su joj fibroza, atrofija i oštećenje vaskularizacije (Slika 12).



Slika 12: Akutna i kasna radioterapijska toksičnost (preuzeto iz Barnett GC. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype) (124)

Nakon zračne terapije cervikalnog karcinoma najčešće se javljaju gastrointestinalne (GI), genitourinarne (GU) i hematološke komplikacije, sa širokim rasponom incidence u literaturi (GU 40-74%, GI 40-80%, hematološka toksičnost 20-74%) (125).

U studiji Matsuura i saradnika praćena je pojava komplikacija pacijentkinja podeljenih u tri grupe: one kod kojih je sprovedena radikalna hirurgija, druga grupa lećena samo radioterapijom, a treća grupa je imala kombinovano hirurško lećenje sa postoperativnom radioterapijom. Dizurične tegobe je imalo 8% pacijentkinja u prvoj grupi nasuprot 20% u grupi kombinovanog lećenja, a procenat pojave kolitisa ili ulkusa po grupama je bio - 15%, 50%, 43% (120).

Tabela 4 : RTOG Radiation Morbidity Scoring Criteria

Appendix – 1

Acute RTOG scale	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
GU	Frequency of urination or nocturia twice pretreatment habit/dysuria or urgency not requiring medication.	Frequency of urination is less frequent than every hour (day: 12-16 times; nocturia 5-8 times)/dysuria, urgency, bladder spasm requiring local anesthetic.	Frequency of urination is more frequent than every hour (day>16 times; nocturia>8 times)/dysuria, bladders spasm, urgency requiring frequent regular narcotic/ gross hematuria.	Hematuria requiring transfusion/ obstruction not due to clots/ ulceration/ necrosis.
GI	Increased frequency or change in quality of bowel habits not requiring medication/ rectal discomfort not requiring analgesics.	Diarrhea requiring parasympatholytic drugs/ mucous discharge not necessitating sanitary pads/ rectal or abdominal pain requiring analgesics.	Diarrhea requiring parenteral support/ severe mucous or blood discharge necessitating sanitary pads/ abdominal distension.	Obstruction, fistula, or perforation; GI bleeding requiring transfusion; abdominal pain or tenesmus requiring tube decompression or bowel diversion.
Late RTOG/ EORTC scale	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
GU	Frequency during day 0,5-1h; nocturia 2-3; slight dysuria or microscopic hematuria requiring no medication, bladder capacity > 300 cc.	Frequency during day 1-2h; nocturia 4-6; moderate dysuria or intermittent hematuria requiring medication, bladder capacity 150-300 cc.	Frequency during day >2h; nocturia >6; severe dysuria, frequent hematuria, bladder capacity 100-150 cc.	Necrosis, severe hemorrhagic cystitis, bladder capacity < 100 cc.
GI	Mild diarrhea, mild cramping, bowel movements 2-5/day, slight rectal discharge or bleeding.	Moderate diarrhea, intermittent severe cramping, bowel movements >5/day, rectal discharge, intermittent bleeding.	watery diarrhea, obstruction requiring surgery, bleeding requiring surgery.	Necrosis, perforation.
<i>Grade 0 = no morbidity; Grade 5 = death; GU = genitourinary; GI = gastrointestinal.</i>				

1.11.2.1. Akutne komplikacije

Akutna gastrointestinalna toksičnost- Postoji više termina koji opisuju leziju delova gastrointestinalnog trakta nastalu kao posledica sprovođenja zračne terapije, a to su radijacioni enteritis, radijacioni kolitis i proktitis. Ovi nazivi nisu potpuno adekvatni, tačnije bi bilo “radijaciona enteropatija” ili “radijacioni mukozitis”. Poslednji konsenzus je da se grupa ovih oboljenja zajednički nazove „pelvična radijaciona bolest (pelvic radiation disease)” ili radijacijom indukovana bolest tankih creva („radiation-induced small bowel disease“) (126).

Akutna GI toksičnost se obično prezentuje abdominalnim bolom tipa kolika, gubitkom apetita, mučninom, nadutošću, dijarejom, fekalnom urgencijom. Javlja se tokom sprovođenja radioterapijskog lečenja i ubrzo nakon toga. Simptomi obično počinju tokom druge nedelje lečenja, a karakterističan pik je od četvrte do pete nedelje (127). Obično spontano prolazi u roku od 1-2 meseca nakon sprovedene radioterapije uz simptomatske mere. Kod 15-20% pacijentkinja zbog ozbiljnijih komplikacija potrebne su izmene u radioterapijskom lečenju, a nekad i prekid tretmana.

Jonizujuće zračenje uzrokuje nekoliko tipičnih promena u tkivima creva: dolazi do zapaljenje ili smrt ćelija, uključujući gubitak ćelija sluzokože, akutnu upalu u lamini propriji, formiranje eozinofilnih apscesa i oticanje endotela arteriola (128). Ove akutne promene se mogu povući, ali mogu i da se razviju u hronične promene gde postoji perzistentna aktivacija citokina u submukozi i fibroza vezivnog tkiva s endarteritisom arteriola (129). Sve ove promene dovode do ishemije tkiva, što dalje rezultuje pojavom trošnosti mukoze i neovaskularizacijom, i posledično progresivnom fibrozom. Kao posledica nastaju multipla polja oštećenja tankih creva i strikture. Klinička slika zavisi od stepena i obimnosti oštećenja tkiva, kao i od same lokalizacije promena. Komorbiditeti koji doprinose težoj kliničkoj slici su dijabetes, prethodna hirurgija regije abdomena ili karlice, divertikulumi creva, pelvična inflamatorna bolest, hiperetenzija, pušenje jer smanjuju protok krvi u crevnom zidu (130). Prevencija nastanka akutnih gastrointestinalnih komplikacija tokom zračne terapije postiže se primenom savremenih radioterapijskih tehnika, ograničenjem radioterapijske doze za rektum <75 Gy, pronacionom pozicijom

pacijenta tokom tretmana, higijensko dijetetskim režimom uz korišćenje probiotika i eventualnim korišćenjem nekih radioprotektora (126).

Terapija GI komplikacija je simptomatska i primenom antidijarealnih lekova poput loperamida, antiemetika, spazmolitika. Oštećenje intestinalnih resica može dovesti do smanjenja ili gubitka probavnih enzima što dovodi do malapsorpcije nutrijenata, te je jako važno da se kod pacijentkinja obezbedi dovoljan unos kalorija i tečnosti. U najtežim slučajevima može doći do pojave ileusa, kada je ponekad indikovana hirurška intervencija.

Akutna urološka toksičnost- Pacijentkinje kod kojih je sprovedena eksterna radioterapija karlice ili brahiterapija u 2.1-8.2% će imati simptomatsku hematuriju, što može rezultirati ponavljanim hospitalizacijama, potrebama za transfuzijama krvi i eventualnim hirurškim zbrinjavanjem. U akutnoj fazi, simptom je bol u bešici uz urgenciju mokrenja. Ova faza je reverzibilna i prolazi nakon radioterapije. Od izuzetnog je značaja poštovati preporučenu dozu za bešiku od 90 Gy. Istorijski, tretmani su uključivali irigiranje mokraćne bešike sa evakuacijom ugrušaka i instaliranjem intravezikalnih agenasa, a u najtežim slučajevima hirurško zbrinjavanje- selektivnu embolizaciju hipogastričnih arterija ili cistektomiju sa diverzijom urina (131). Jedan od potencijalnih endoskopskih tretmana je upotreba laserske tehnologije za koagulaciju bešike (132).

Akutna hematološka toksičnost- više od 50% aktivne koštane srži nalazi se u karličnim kostima i lumbalnoj kičmi, što je od izuzetnog značaja jer se ove regije nalaze u zračnom polju kod zračenja karcinoma grlića materice. Koštana srž je tkivo sa visokom mitotskom aktivnošću, a samim tim i izvanredno radiosenzitivno. Klinički efekti ozračivanja koštane srži i njegova sposobnost regeneracije vezani su za volumen ozračenog koštane srži (133). Kod pacijenata kod kojih se sprovodi samo radioterapija pelvične regije, kompenzatorno je povećana hematopoeza u neozračenim delovima koštane srži. Međutim, kod konkomitantne hemoradioterapije, javlja se dodatno oštećenje koštane srži i mijelosupresija. Većina studija potvrdila je da je mijelosupresija kod pacijentkinja sa sprovedenom konkomitantnom hemoradioterapijom, povezana sa volumenom koštane srži koja prima dozu 10 ili 20 Gy (134,135). Lečenje radioindukovane hematološke toksičnosti uključuje transfuziju krvnih produkata, po potrebi antibiotsku terapiju, hematopoetske

faktore rasta, a u teškim slučajevima transplantaciju koštane srži i reinfuziju matičnih ćelija periferne krvi.

1.11.2.2. Hronične komplikacije

Hronična gastrointestinalna toksičnost- obično se javlja između 18 meseci i 6 godina nakon sprovedene radioterapije, ali se navodi da je prisutna i do 30 godina kasnije (136). To je češći entitet nego što mnogi lekari misle: 90% pacijenata kod kojih je sprovedene radioterapija pelvičnih organa razvijaju stalnu promenu u navikama creva (137). Takođe je značajno da polovina pacijenata opisuje redukovan kvalitet života zbog različitih GI simptoma. Hronična enteropatija se manifestuje mnogobrojnim simptomima: postprandalni bol, akutna ili intermitentna opstrukcija tankog creva, mučnina, anoreksija, gubitak težine, nadimanje, dijareja, steatoreja i malapsorpcija određenih nutrijenata (136,137). Oni nastaju kako od samog oštećenja creva zračnom terapijom, tako i kao posledica dugih povezanih stanja kao što su malapsorpcija žučnih soli, bakterijski rast ili intolerancija laktoze.

Određeni broj pacijentkinja sa hroničnim GI komplikacijama, posebno one sa strikturama i opstruktivnim simptomima, moraju biti povrgnute hirurškom lečenju. Pacijentkinje sa ekstenzivnim zahvatom na tankim crevima su pod rizikom od sindroma kratkog creva, ali i od komplikacijama sa stomom. Neki autori navode značaj hiperbarične komore za poboljšanja promena na crevima, jer hiperbarični kiseonik smanjuje hipoksiju tkiva u crevima sa ishemičkim oštećenjima od jonizujućeg zračenja, podstičući angiogenezu, a navodi se i antibakterijski efekat. To je jedina terapija za koju se tvrdi da povećava broj krvnih sudova u ozračenom tkivu (138).

Hronična urološka toksičnost- U hroničnoj fazi, iritativni sindrom je povezan sa hematurijom tokom 2-10 godina nakon radioterapije. Cistoskopskim nalazom vidi se „bela i zamrznuta mukoza“ kao posledica ishemijskih promena, sa prisutnim telangiektazijama. Incidenca hroničnih GU komplikacija je 3-5%. Terapija hiperbaričnim kiseonikom se pokazala kao izuzetno uspešna. Hiperbarični kiseonik proizvodi 8-9 puta povećanje vaskularne gustine u ozračenim tkivima. Ovo je podsticaj za angiogenezu posredovanu

tkivnim makrofagima (139). U studiji 4 godine nakon terapije hiperbaričnim kiseonikom, pokazano je da su nivoi kiseonika u tkivima blizu normalnog nivoa, što bi značilo da je angiogeneza dugotrajna/stalna (140). Još jedna kasna sekvela sprovedene radioterapije je pojava uretralnih struktura, koje se javljaju retko, nakon 20 i više godina od lečenja kod oko 2,5% pacijentkinja.

Hronične komplikacije na drugim organima- Visok procenat pacijentkinja kao kasnu komplikaciju razvija vaginalnu stenozu, koja predstavlja poseban problem za mlade žene, zajedno sa opadanjem seksualne želje kod 16-47% lečenih pacijentkinja (141). Od drugih kasnih komplikacija opisana je fraktura vrata femura sa kumulativnom incidencom od 11% za 5 godina i 15% za 10 godina, najčešće kod pacijentkinja koje su primile dozu 45-63 Gy (141).

1.11.2.3 Dozno-volumna razmatranja za predikciju radioterapijskih komplikacija

Tokom poslednje dve decenije, mnoga istraživanja su se bavila odnosom između dozimetrijskih parametara i kliničkih ishoda na zdravim tkivima, i kao rezultat je nastao QUANTEC ("The Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic"). Cilj je bio stvaranje prediktivnih modela o odnosima između dozno-volumnih parametara i komplikacija na zdravim organima, koji bi se koristili pri radioterapijskom planiranju. Međutim, trenutno ne postoji model koji je pokazao prediktivan odgovor na sprovedenu radioterapiju sa dovoljnom preciznošću za široku kliničku upotrebu. Većina modela u ovom trenutku je još uvek "opisna", a ne prediktivna (142,143).

Mokraćna bešika- pokazano je da dozu koju prima bešika 64-65 Gy dovodi do $\leq 6\%$ ozbiljnih ≥ 3 gradusa komplikacija.

Tanka creva- prilikom konturisanja individualnih crevnih vijuga, najznačajniji dozimetrijski parametar predstavlja V15 (volumen organa koji prima dozu od 15 Gy). Stopa akutne toksičnosti gradusa ≥ 3 je $< 10\%$ kada je vrednost V15 $< 120 \text{ cm}^3$ (62,63). Kada se konturiše ceo peritonealni prostor, vrednost dozimetrijskog parametra V45 $< 195 \text{ cm}^3$ rezultira u $< 10\%$ akutne toksičnosti ; u praksi limit je V50 $< 5\%$.

Rektum- rezultati su pokazali da je navažniji faktor rizika za nastanak toksičnosti visoka doza.

Koštana srž- toksičnost signifikantno korelira sa volumenom koštane srži koji prima dozu >10 Gy .

Glave femura- doza od 52 Gy na glave femura povezana je sa rizikom od 5% za nastanak komplikacija u 5 godina (TD 5/5).

1.11.2.4. Radiosenzitivnost

Odavno je primećeno da genetske varijacije doprinose individualnim razlikama u radioterapijskoj toksičnosti između pacijenata. Istraživanja do kraja 90-ih godina prošlog veka implicirala su uključenost višestrukih genetskih puteva. Osetljivost pojedinca na zračenje smatrana je nasleđenom, poligenom osobinom. Trenutni interes leži u razvoju genetskih profila koji predviđaju verovatnoću da pacijent razvije toksičnost nakon radioterapije (144).

Nova radiobiološka istraživanja pokazuju da je lezija tkiva izazvana zračenjem dinamičan i progresivan proces. Zračenje dovodi do oštećenja DNK, ali i do promena u mikrookruženju preko hemokina, inflamatornih citokina, fibrotskih citokina, promenjene interakcije između ćelija, priliva inflamatornih ćelija i indukcije reparativnih procesa (145).

Uprkos raznim faktorima koji utiču na razvoj toksičnosti, procenjuje se da bi čak 80% bilo genetski uzrokovano (146). Prvi izveštaj o pacijentu sa ekstremnom osetljivošću na zračenje objavljen je 1975. godine na pacijentu sa ataksijom-telangiektazijom. Fibroblasti ovog pacijenta bili su približno tri puta osetljiviji na zračenje u odnosu na druge osobe. Nakon toga i druge studije su to potvrdile, mada je bilo i drugačijih rezultata. Nedostatak korelacije između in vitro testova i kliničkog odgovora može delimično biti objašnjeno korišćenim laboratorijskim tehnikama, varijabilnošću unutar i inter-testa, neadekvatnim praćenjem pacijenta, tipovima ćelija koji se koriste, malim veličinama studija i drugim faktorima (145).

Retki sindromi radiosenzitivnosti u genima uključenim u otkrivanje oštećenja DNA ili popravke DNK, kao što su ataksija telangiektazija ili Fanconijeva anemija, pokazuju da specifični geni mogu uticati na radiosenzitivnost tkiva. Međutim, ovi sindromi su ograničeni na pojedinačne porodice i od male važnosti su za procenu radiosenzitivnosti kod većine pacijenata obolelih od malignih bolesti. Radiogenomske studije koje su do sada objavljene, analizirale su varijacije gena uključenih u popravku DNK (kao što su ATM, BRCA1, BRCA2 i TP53), antioksidantne enzime kao što su superoksid dismutaza 2 (SOD2) i citokine kao što je TGFB1 (124).

Studije izučavanja genomske asocijacije (**genome-wide association study; GWAS**) su relativno nov način da naučnici identifikuju gene uključene u ljudske bolesti. Ovaj metod pretražuje genom za male varijacije, koje se nazivaju polimorfizmi pojedinačnih nukleotida ili SNPs ("snips"), koji se češće javljaju kod ljudi sa određenom bolešću nego kod ljudi bez bolesti. Istraživači koriste podatke iz ove vrste istraživanja kako bi odredili gene koji mogu doprineti riziku osobe da razvije određenu bolest (124). Ovaj pristup je već identifikovao SNP koji se odnosi na nekoliko kompleksnih stanja uključujući dijabetes, abnormalnosti srca, Parkinsonovu bolest i Crohnovu bolest.

Krajnji cilj radiogenomike je razvoj genetskog profila sa aspekta mogućnosti pojave komplikacija, a radi individualizacije radioterapijskog lečenja, kako bi se optimizovala kontrola tumora uz istovremeno smanjenje oštećenja zdravih tkiva. Takav profil bi mogao podeliti pacijente u podgrupe sa različitom verovatnoćom razvoja toksičnosti, čime bi se omogućilo zračenje do normalne tolerancije tkiva za svaku podgrupu. U GWAS studijama do sada identifikovani lokusi povezani sa rizikom za nastanak komplikacija kod karcinoma dojke, prostate, pluća, melanoma i kolorektalnog karcinoma su nedovoljni za jasan zaključak.

Integracija genetičkog profilisanja u rutinsku praksu omogućila bi povećanje doze kod pacijenata koji su tolerantni na zračenje, što je povezano sa preživljavanjem bez bolesti. Procenjeno je da bi 50% pacijenata moglo imati koristi kroz poboljšanu tumorsku kontrolu, sa smanjenjem morbiditeta kod radiosenzitivnih pacijenata. Moguće je da takav pristup može poboljšati stope preživljavanja za više od 10% (124).

2. Ciljevi rada

Ciljevi istraživanja su:

1. Uporediti dozno-volumne parametre intenzitetom-modulisane radioterapije i 3D konformalne radioterapije karcinoma grlića materice
2. Uporediti učestalost i gradus akutnih uroloških, digestivnih i hematoloških komplikacija pacijentkinja lečenih intenzitetom-modulisanom i 3D konformalnom radioterapijom
3. Proceniti uticaj dozno-volumnih parametara intenzitetom-modulisane radioterapije i 3D konformalne radioterapije karcinoma grlića materice na pojavu akutnih uroloških, digestivnih i hematoloških komplikacija

3. Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno u periodu od decembra 2015. do decembra 2018. godine na odeljenju radioterapije Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije kod 95 pacijentkinja sa ranim operabilnim stadijumom karcinoma grlića materice i sprovedenom postoperativnom radioterapijom.

Postavljanje dijagnoze podrazumevalo je prethodno kliničko ispitivanje uz patohistološku verifikaciju bolesti. Nakon određivanja stadijuma bolesti prema FIGO klasifikaciji kod svih pacijentkinja onkološko lečenje je započeto hirurškim tretmanom. Kod većine pacijentkinja učinjena je radikalna histerektomija sa obostranom adneksektomijom i pelvičnom limfadenektomijom po Wertheim-Meigsu, kod manjeg broja pacijentkinja je učinjena klasična histerektomija. Shodno prisustvu histoloških faktora rizika, a prema protokolu za lečenje karcinoma grlića materice (Protokol Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije za karcinom grlića materice iz 2007. godine koji je u saglasnosti sa Nacionalnim vodičem za karcinom grlića iz 2013. godine) sprovedena je postoperativna zračna terapija prema indikacijama.

Kod svih pacijentkinja sprovedena je kombinacija eksterne radioterapije pelvisa i intrakavitarnе brahiterapije. Eksterna radioterapija je sprovedena dozom od 40-45 Gy u 22/25 frakcija, sa dnevnim fracionisanjem od 1.8 Gy dnevno, 5 dana nedeljno. Pacijentkinje su podeljene u dve grupe prema tipu eksterne radioterapije koja je sprovedena: kod 45 pacijentkinja sprovedena je intenzitetom-modulisana radioterapija, a kod 50 pacijentkinja standardna 3D - konformalna radioterapija. Prema faktorima rizika i shodno protokolu, kod određenih pacijentkinja u obe grupe, tokom eksterne radioterapije sprovedena je i hemo-potencijacija Cisplatinom u dozi od 40 mg/m², jednom nedeljno. HDR brahiterapija (Ir 192) vaginalne manžetne sprovedena je u 3-4 aplikacije, dozom od 6 Gy po aplikaciji (doza na 0,5 cm od površine aplikatora), jednom nedeljno, na aparatu Microselectron®, u HDR režimu, sa radioizotopskim izvorom zračenja 192 Ir. Planiranje

brahiterapije sprovedeno je 2D brahiterapijskim planiranjem u Oncentra® sistemu za planiranje.

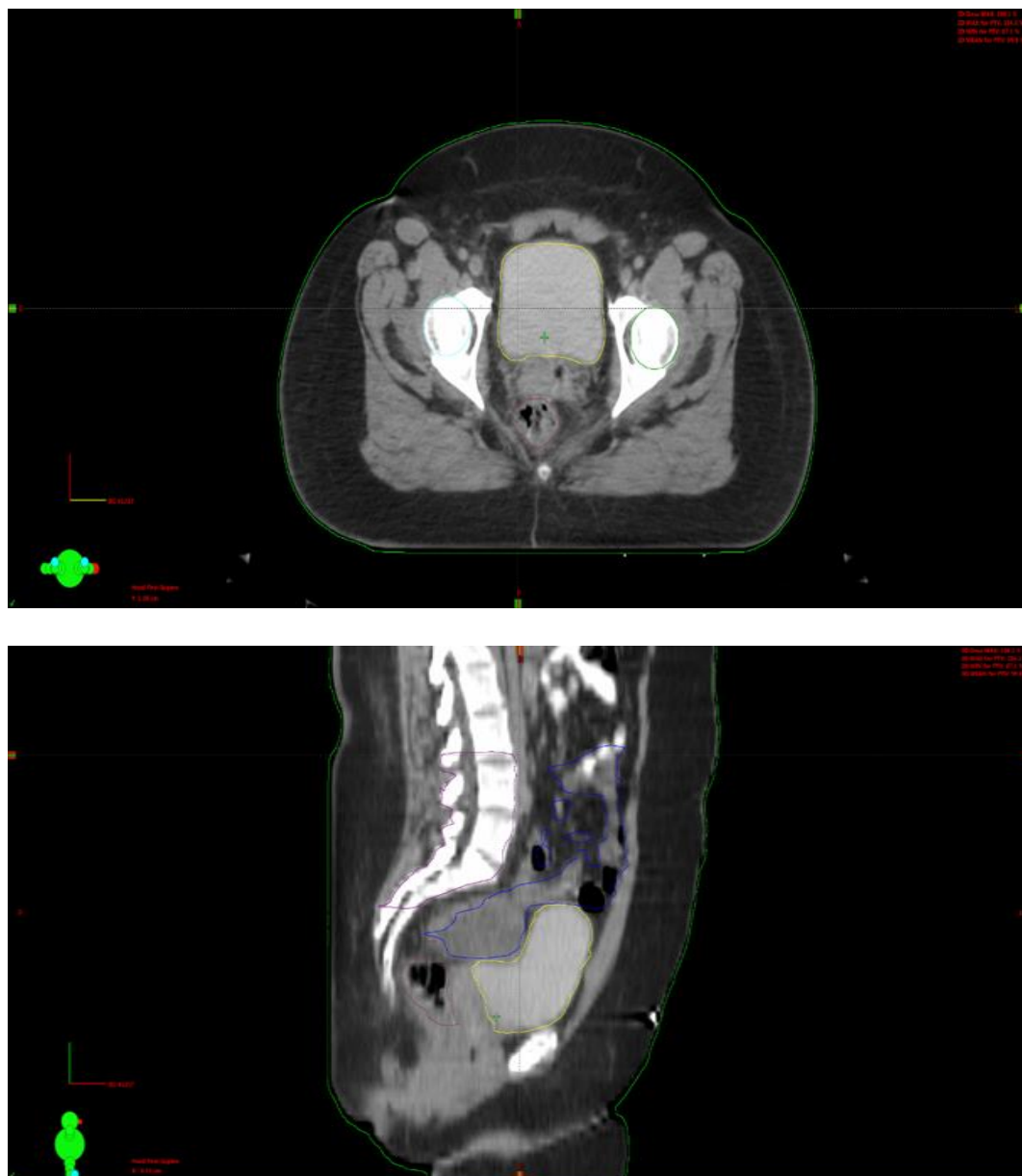
3.1. CT simulacija

Proces pripreme pacijentkinja za planiranje eksterne pelvične radioterapije započinjan je izradom terapijskog CT imidžinga (CT simulacijom) regije abdomena i karlice na skeneru Light Speed RT4 (General Electric Healthcare, Boston, SAD). Učinjeno je skeniranje regije od desetog torakalnog pršljena do donjeg ruba ishijalnog tuberozitasa, preseccima od 5 mm. Korišćen je oralni i intravenski kontrast. Da bi se održao konstantan volumen mokraćne bešike, pacijentkinjama je naloženo da isprazne mokraćnu bešiku i zatim popiju 500 ml vode, jedan sat pre CT simulacije i da to ponove na svakoj eksternoj zračnoj seansi. Pacijentkinje su takođe imale adekvatnu pripremu rektuma i creva. Kako bi se što preciznije odredio položaj apeksa vagine, pacijentkinjama je plasiran vaginalni tampon. Pri planiranju i izvođenju zračenja, pozicioniranje pacijentkinja je u supinaciji, a fiksacija je na nivou glave odgovarajućim podmetačem, i sistemom koleno- stopalo za donje ekstremitete. Po izvođenju CT simulacije, imidžing podaci su u DICOM formatu poslani na stanice sistema za planiranje radi dalje delineacije i planiranja radioterapije.

3.2. Delineacija ciljnih volumena i organa od rizika

Organi od rizika (OAR) uključivali su: mokraćnu bešiku, rektum, creva, femoralne glave i koštanu srž (Slika 13), i oni su konturirani prema preporukama Međunarodne komisije za radijacione jedinice i mere (ICRU) 62 i 83 (98,108). Ciljni volumeni i organi od rizika su konturirani na svakom aksijalnom CT preseku. Superiorna i inferiona granica nivoa organa od rizika bila je na svim preseccima gde je postojao PTV, kao i na dodatnih 2 cm superiornih i inferiornih granica PTV-a. Rektum je konturisan od rekto -sigmoidne fleksure do anusa, tanka creva i kolon su defisani kao individualne crevne vijuge i zajedno

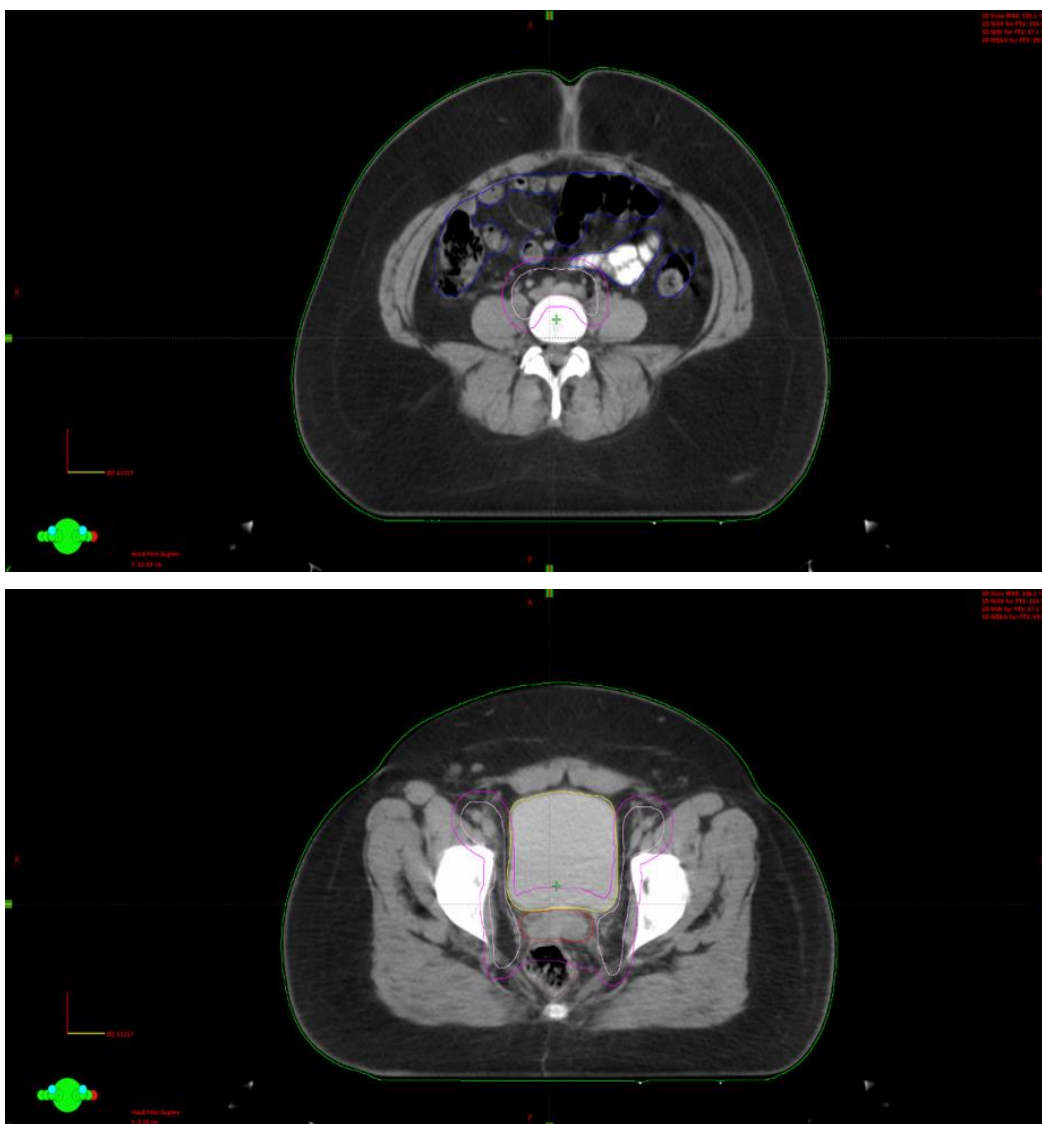
konturirani u zajedničku strukturu nazvanu “creva”. Spoljna kontura kosti je definisana kao koštana srž, prema Mell -u i saradnicima (134).



Slika 13. Delineacija organa od rizika na aksijalnom i sagitalnom CT preseku (žutom bojom predstavljena mokraćna bešika, braon bojom rektum, plavom bojom creva, ljubičastom bojom koštana srž, a zelenom i cijan bojom desna i leva glava femura)

Za delineaciju ciljnih tumorskih volumena i organe pod rizikom koristili smo konsenzusne preporuke RTOG grupe (Consensus guidelines of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0418) (147).

Klinički ciljni volumen (CTV) uključivao je vaginalni CTV (proksimalna vagina i paravaginalna tkivo) i CTV pelvičnih limfatika (zajednički, spoljašnji i unutrašnji ilijačni limfatici). Planirajući target volumen (PTV) definisan je marginom od 1 cm oko CTV-a (Slika14).



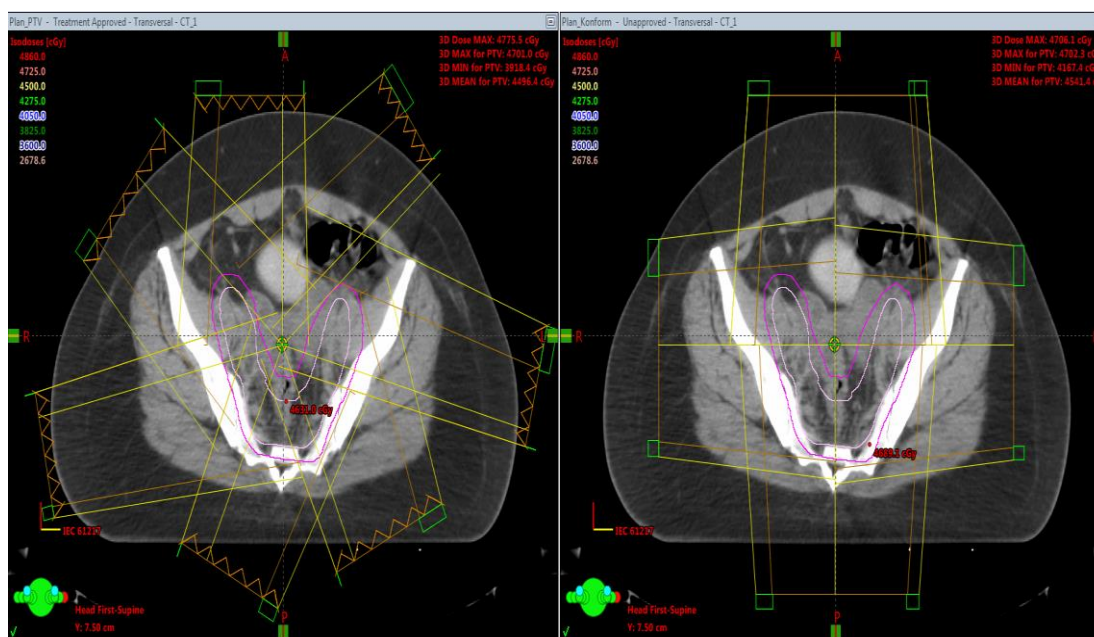
Slika 14: Delineacija ciljnih volumena; crvenom bojom predstavljen vaginalni CTV , a rozom bojom CTV pelvičnih limfatika. Ljubičastom bojom predstavljen PTV.

3.3. Planiranje radioterapije

Svi radioterapijski planovi su rađeni u dva sistema za planiranje: 90 planova je urađeno u CMS XiO v4.8 sistemu za planiranje (CMS Software, The Elekta group, Stockholm, Sweden), a pet planova u Eclipse v15.5 (Varian Medical Systems, USA).

3DCRT radioterapijski planovi su rađeni sa četiri osnovna fotonska polja- „box“ tehnikom (prednje, zadnje i dva lateralna) energije 6 i 15MV, konformisana prema PTV-u i modelirana tako da 95% prepisane doze pokrije celu zapreminu (bar 99%) PTV-a, uz maksimalnu zaštitu organa u riziku od zračenja. Doza je računata algoritmom za kalkulaciju doze Superposition sa rezolucijom 5mm.

Inverzno planiranje IMRT zračenja bazirano je na 6 ili 7 fiksnih polja energije 6MV. (Slika 15).



Slika 15. Aranžman radioterapijskih polja kod IMRT i 3DCRT planova

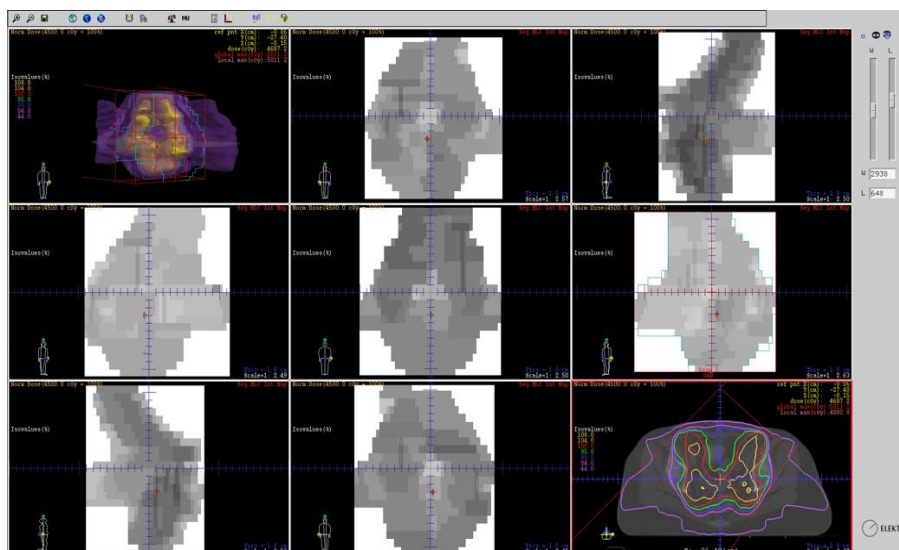
Dozno-volumna ograničenja korišćena za IMRT inverzno planiranje data su u **Tabeli 5**.

Tabela 5. Dozno-volumna ograničenja korišćena za IMRT inverzno planiranje

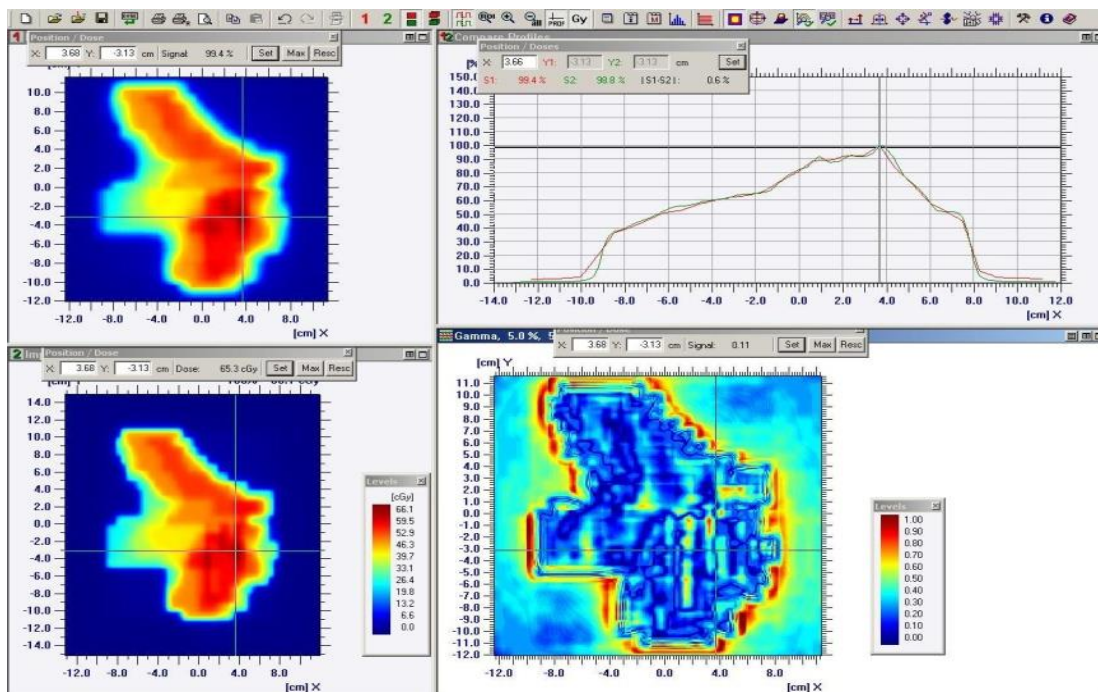
Target i organi pod rizikom	Ograničenja
PTV	najmanje 99% PTV-a da primi 95% od PD ne više od 2% da primi 107% od PD
Mokraćna bešika	V45 < 80 cc
Rektum	V45 < 55%
Creva	V45 < 195 cc
Koštana srž	maksimalna doza 50 Gy V15 < 90% V25 < 75%

Skraćenice: PD- preskribovana doza; Vx -volumen koji prima dozu od xGy

Optimizacija planova step-and-shoot tehnikom podržana je algoritmom Segment weight optimization (SWO). Rezolucija rešetke za optimizaciju i kalkulaciju doze bila je 3mm. Svaki IMRT plan, pre početka tretmana prošao je apsolutnu i relativnu dozimetrijsku proveru kvaliteta. Fluens mape (mape intenziteta) nastaju superpozicijom intenziteta zračenja svih segmenata jednog zračnog polja (Slika 16). Vršni se poređenje aktuelnih, izmerenih fluens mapa i mapa kalkuliranih u sistemu za planiranje i dobija se vrednost gamma indexa u svakoj tački fluens mape, čije vrednosti korespondiraju sa kvalitetom tretmana (Slika 17).



Slika 16. Fluens mape IMRT planova izračunate u XiO TPS

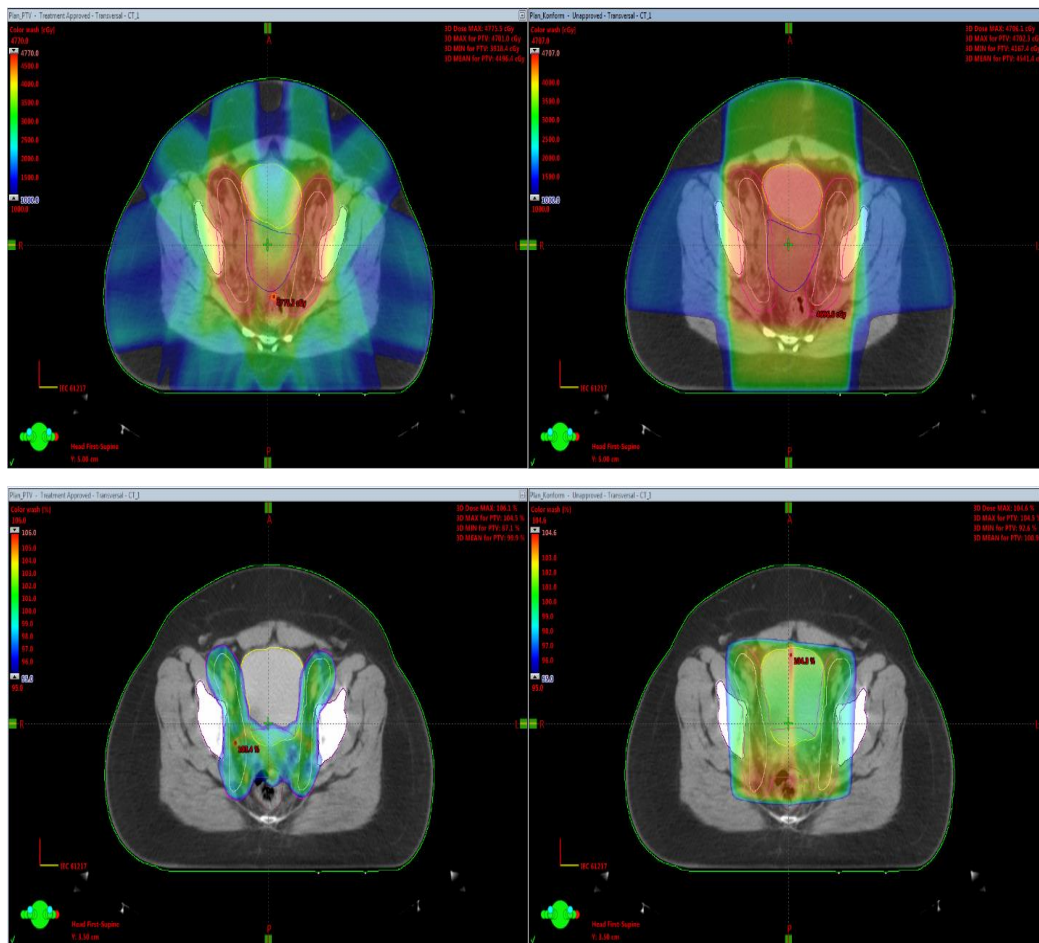


Slika 17. Komparacija kalkulanog (XiO TPS) i izmerenog (MatriXX, Iba Dosimetry) profila zračnog snopa kod IMRT-a. Pokazana je analiza gamma index-a (Omni Pro Accept, Iba Dosimetry)

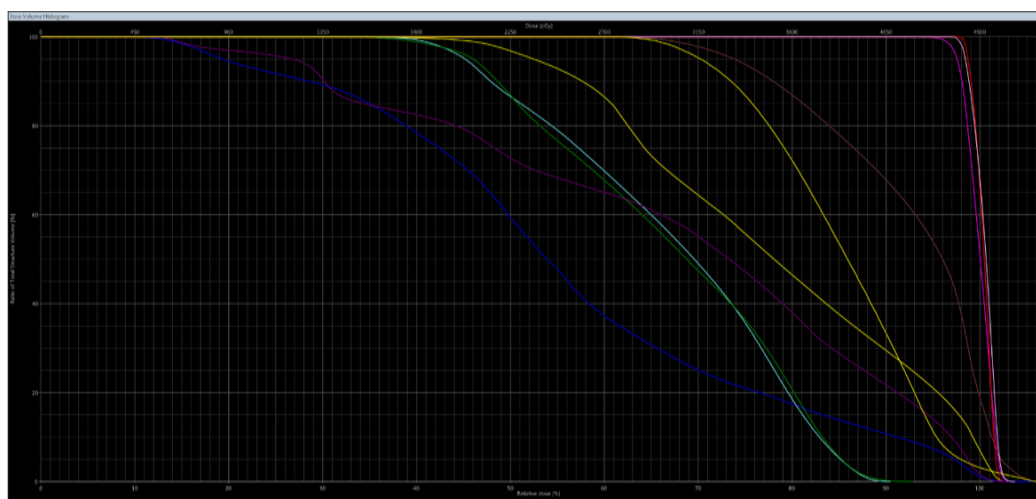
3.4. Evaluacija radioterapijskih planova

Svi IMRT i 3DCRT planovi su analizirani od strane radijacionog onkologa i medikalnog fizičara, kvalitativno i kvantitativno uz korišćenje DVH (dozno-volumnog histograma) (Slike 18 i 19). DVH prikazuje odnos volumena određene strukture (tumorskih volumena i organa od rizika) i doze zračenja koja je aplikovana na taj volumen. DVH je predstavljen grafički i tabelarno. Volumen je prikazan apsolutnim (cm³) ili relativnim vrednostima (%), kao i aplikovana doza (u Gy ili %).

Po analizi plana pacijentkinje su zračene na linearnim akceleratorima Elekta Sinergy Platform (The Elekta group, Stockholm, Sweden) i Varian Medical Systems, USA.

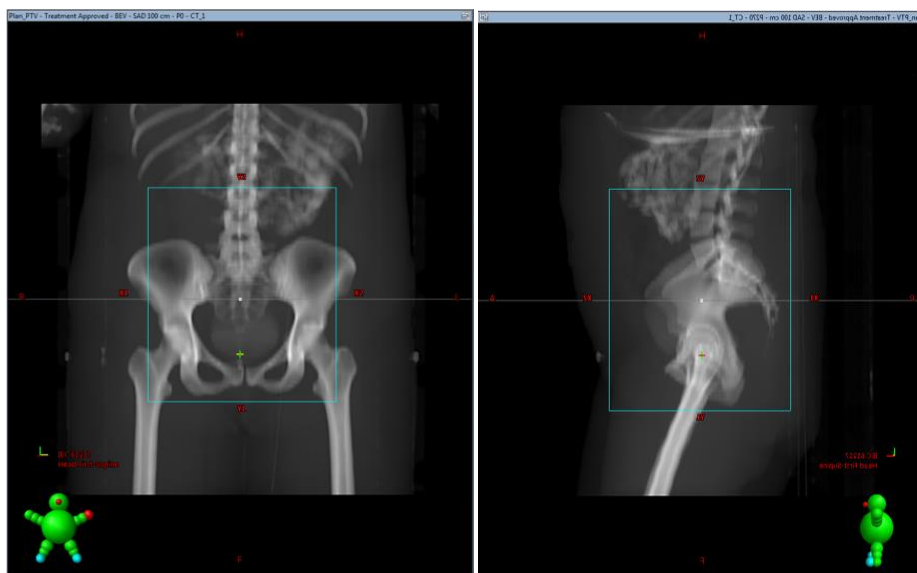


Slika 18. Izodozna distribucija IMRT i 3DCRT planova



Slika 19. Analiza izodozne distribucije IMRT planova sa DVH (dozno-volumni histogram)

Za verifikaciju položaja zračnog polja tokom sprovođenja zračne terapije korišten je 2D megavoltažni portal sistem I-viewGT. Kontrola je vršena pre i u toku zračnog tretmana (Slika 20).



Slika 20. Portali (0 i 270) za kontrolu pozicije zračnog polja kod pacijenta

3.5. Dozimetrijski parametri

Kompjuterskim proračunom, dobijeni su podaci o vrednostima pokrivenosti ciljnog volumena koji obuhvataju: procenat PTV-a koji prima 95%, 100%, 105% i 110% od preskribovane doze (obeleženi kao PTV_{95} , PTV_{100} , PTV_{105} , PTV_{110}), maksimalnu i minimalnu dozu koje predstavljaju doze koje primaju 2% (D_2) i 98% (D_{98}) od ciljnog volumena (Slika 21).

Dozimetrijsko poređenje organa od rizika između IMRT i 3DCRT planova predstavljeno je srednjom dozom i procentom volumena organa koji prima različite nivoe doza -10 Gy, 20 Gy, 30 Gy, 40 Gy, 45 Gy (obeleženi kao V_{10} , V_{20} , V_{30} , V_{40} , V_{45}).

Fields	Dose	Reference Point	Dose Statistics																			
Show D/H	Structure	Approval Status	Plan	Course	Volume (cm ³)	Dose Cover (%)	Sampling Cover (%)	Min Dose (%)	Max Dose (%)	Mean Dose (%)	D2.Pk (Gy)	D5.Pk (%)	D95.Pk (%)	D98.Pk (Gy)	D100.Pk (%)	D105.Pk (%)	D110.Pk (%)	D95.Pk (cm ³)	D100.DGy (cm ³)	D105.DGy (cm ³)	D95.DGy (%)	
	ESOV	Approved	Plan_PTV	1																		
	Bladder	Approved	Plan_PTV	1	378.9	100.0	100.0	34.0	105.2	78.0	4580.3	100.5	53.5	2389.3	34.0	0.0	0.0	20.0	79.175	376.803	374.428	71.0
	Rectum	Approved	Plan_PTV	1	53.7	100.0	100.0	61.0	106.1	92.4	4689.9	102.2	73.8	2621.5	61.0	0.0	0.0	53.9	26.874	53.729	53.729	18.6
	Stomá	Approved	Plan_PTV	1	135.2	100.0	100.0	8.7	105.7	56.5	4471.1	97.3	19.4	704.5	8.7	0.0	0.0	7.4	93.223	1178.037	907.745	1.1
	FemoralHead_R	Approved	Plan_PTV	1	19.7	100.0	99.9	34.1	90.5	67.4	2812.2	85.2	45.2	1384.4	34.1	0.0	0.0	0.0	0.000	19.705	18.854	0.0
	FemoralHead_L	Approved	Plan_PTV	1	21.2	100.0	99.9	30.1	92.9	67.2	2817.6	85.2	46.0	1382.4	30.1	0.0	0.0	0.0	0.000	21.242	20.521	0.0
	CTV1	Approved	Plan_PTV	1	53.4	100.0	100.0	97.6	102.5	100.4	4584.7	101.7	30.7	4430.1	97.6	0.0	0.0	100.0	53.403	53.403	53.403	63.7
	CTV2	Approved	Plan_PTV	1	653.8	100.0	100.0	96.9	103.8	100.5	4686.1	102.1	38.4	4412.5	96.9	0.0	0.0	100.0	653.738	653.738	653.738	67.6

Slika 21. Primer tabele sa vrednostima doznih parametrima.

Indeks homogenosti (Homogeneity index (HI)) i indeks konformalnosti (Conformity index (CI)) predstavljaju parametre za evaluaciju radioterapijskog plana i određivanje nivoa konformalnosti. Homogenost se definiše kao odnos između doza bliskih maksimalnim i minimalnim sa težnjom uniformnosti doze u target volumenu. Konformalnost pokazuje nivo približnosti radioterapijskog plana idealnom odnosno stepen u kome se regije visokih doza poklapaju sa target volumenom obično predstavljenim PTV-om (108).

Indeksi u našem istraživanju su određeni prema sledećim formulama (148):

$HI = D5 / D95$ (minimum doze koja pokriva 5% PTV-a i minimum doze koji pokriva 95% volumena PTV-a). To znači da je vrednost HI uvek >1 (u slučaju idealnog plana $HI = 1$).

$CI = CF$ (Cover factor) x SF (Spill factor); CF-procentat volumena PTV-a koji prima bar preskribovanu dozu, SF-volumen PTV-a koji prima bar 95% preskribovane doze u odnosu na ukupni volumen pacijenta koja prima 95% od preskribovane doze. Vrednost indeksa konformalnosti bliži 1 indikuje bolju konformalnost radioterapijskog plana.

Volumeni zdravih tkiva koji primaju doze od 10 Gy i 20 Gy su takođe određeni, i obeleženi su kao Tot10 i Tot20.

3.6. Akutna toksičnost

Tokom radioterapije sve pacijentkinje su jednom nedeljno praćene zbog pojave akutnih komplikacija. Praćena je gastrointestinalna, urološka i hematološka toksičnost. Praćena je učestalost i gradus toksičnosti. Toksičnost je procenjena prema RTOG/EORTC

kriterijumima za klasifikaciju akutnih komplikacija (Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer acute radiation morbidity scoring criteria (RTOG) (123): 0 - bez komplikacija, gradus 1 - blagi simptomi, nema potrebe za lekovima, gradus 2 - umereni simptom, gradus 3/4 - izraženi simptomi koji zahtevaju prekid tretmana, hiruršku intervenciju ili invazivne procedure, gradus 5 - fatalne komplikacije.

3.7. Uticaj dozimetrijskih parametara na akutnu toksičnost

U ovom istraživanju analiziran je i uticaj dozimetrijskih parametara na akutnu toksičnost. Poređena je razlika među grupama pacijentkinja tretiranih intenzitetom-modulisanom radioterapijom i 3D konformalnom radioterapijom u odnosu na prisustvo komplikacija i vrednosti dozimetrijskih parametara. Vršena je analiza uticaja vrednosti V10-V45 mokraćne bešike na akutnu urološku toksičnost, vrednosti V10-V45 creva na akutnu gastrointestinalnu toksičnost i vrednosti V10-V45 koštane srži na akutnu hematološku toksičnost.

3.8. Statistička analiza

U statističkoj obradi rezultata za opis parametara od značaja korišćene su mere deskriptivne statistike: frekvencije, procenti, srednja vrednost (prosek) i opseg (raspon). Za testiranje razlika između terapijskih grupa a u zavisnosti od prirode ispitivanih parametara, korišćeni su: Pearson χ^2 test; Fisher exact test; t test nezavisnih uzoraka.

Analiza podataka je rađena u statističkom programu SPSS software verzija 22.0 (SPSS, Chicago, IL). Vrednost $p < 0,05$ je smatrana statistički značajnom.

Za grafički prikaz podataka korišćen je Microsoft Office Excel© 2003.

4. Rezultati

4.1. Kliničko-patološke karakteristike pacijentkinja

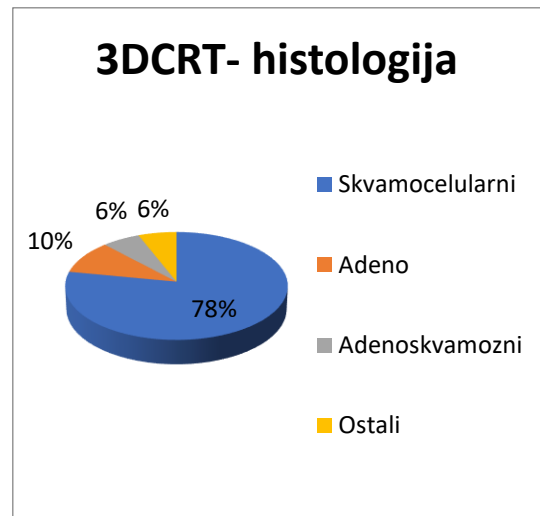
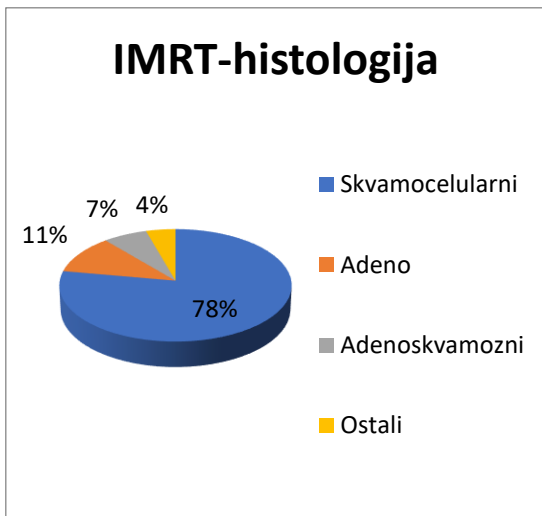
U istraživanje je uključeno 95 pacijentkinja lečenih postoperativnom zračnom terapijom. Kliničko-patološke karakteristike pacijentkinja su prikazane u **Tabeli 6**. Između pacijentkinja lečenih intenzitetom-modulisanom radioterapijom i 3D konformalnom radioterapijom, nije bilo statistički značajne razlike u godinama starosti, histologiji, tipu operacije koja je sprovedena i stadijumu bolesti po UICC klasifikaciji. U obe grupe lečenih pacijentkinja postojao je veliki raspon godina starosti, u IMRT grupi od 25 do 74 godine, a u 3DCRT grupi od 23 do 75 godina. Srednje godine starosti u vreme sprovođenja postoperativne zračne terapije u IMRT grupi bile su 51 godina, u poređenju sa 55 godina u 3DCRT grupi. U obe grupe najčešći histološki tip tumora bio je skvamocelularni karcinom (77.8 % u IMRT grupi u poređenju sa 78% u 3DCRT grupi) (**Grafikon 1**), a najčešći je bio histološki gradus G2 (IMRT vs 3DCRT; 75.6% vs 74%). Najčešći UICC stadijumi u obe grupe bili su stadijumi Ib1 i II b (**Grafikon 2**). Nije bilo veće razlike ni za tip operacije koji je sproveden, za većinu pacijentkinja u obe grupe inicijalni tretman bio je radikalna histerektomija sa pelvičnom limfadenektomijom po Wertheim-Meigs-u (IMRT vs 3DCRT; 84.4% vs 86%). Između grupa pacijentkinja lečenih IMRT i 3D konformalnom radioterapijom, nije bilo statistički značajne razlike za prosečne vrednosti maksimalnih brahiterapijskih doza na bešici (3.95 Gy vs 3.75 Gy) i rektumu (4.53 Gy vs 4.07 Gy). Pacijentkinje su bile randomizovane tako da je podjednak broj pacijentkinja u obe grupe primao konkomitantnu hemoterapijsku potencijaciju Cisplatinom.

Tabela 6. Kliničko-patološke karakteristike pacijentkinja

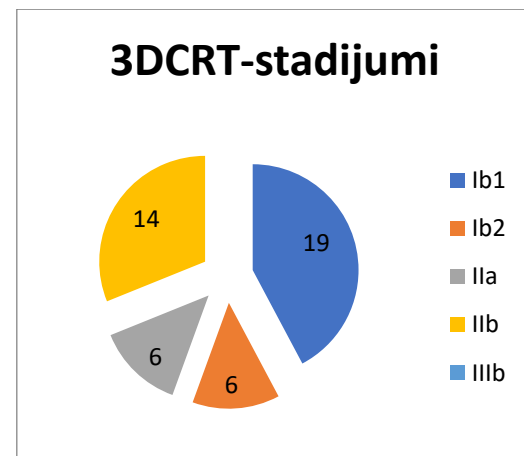
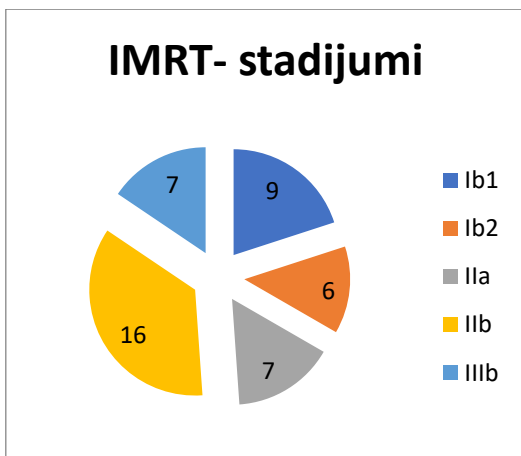
	IMRT	3DCRT	<i>p</i>
Broj pacijentkinja	45	50	
Godine starosti			
raspon	25-74	23-75	
srednja	51	55	0.094
Histologija			0.985
Skvamocelularni	35 (77.8%)	39 (78%)	
Adenokarcinom	5 (11.1%)	5 (10%)	
Adenoskvamozni	3 (6.7%)	3 (6%)	
Ostali	2 (4.4%)	3 (6%)	
Histološki gradus			0.893
G1	3 (6.7%)	3 (6%)	
G2	34 (75.6%)	37 (74%)	
G3	8 (17.8%)	10 (20%)	
Hirurgija			0.974
Radikalna	38 (84.4%)	46 (86%)	
histerektomija			
TAH-BSO	7 (15.6%)	7 (14%)	
UICC stadijum			0.084
Ib1	9	19	
Ib2	6	6	
IIa	7	6	
IIb	16	14	
IIIb	7	5	
HT	23	25	0.899
Brahiterapijska prosečna maksimalna doza (Gy)			
mokraćna bešika	3.95	3.75	0.499
rektum	4.53	4.07	0.081

Skraćenice:

TAH-BSO - totalna abdominalna histerektomija sa bilateralnom salpingo-ooforektomijom



Grafikon 1. Raspodela histoloških tipova tumora u IMRT i 3DCRT grupi



Grafikon 2. Raspodela UICC stadijuma oboljenja u IMRT i 3DCRT grupi

4.2. Dozimetrijsko poređenje pokrivenosti PTV-a

Rezultati pokrivenosti PTV-a za IMRT i 3DCRT planove prikazani su u **Tabeli 7**. Iako je pokazana adekvatna pokrivenost ciljnog volumena u obe grupe, statistički značajna razlika nađena je za sledeće parametre: PTV₉₅ (IMRT vs 3DCRT; 99.27% vs 99.90%; p=0.000), PTV₁₀₅ (2.63 vs 0.04; p=0.000) i D₂ (4.55 vs 4.44; p=0.029). Kod 3DCRT planova nađena je nešto bolja pokrivenost 95 % izodozom, dok su IMRT planovi imali nešto više maksimume predstavljene parametrima PTV 105 i D2. Ni jedan plan u obema grupama nije imao volumen koji je primao 110% od preskribovane doze. Statistički značajna razlika među grupama nađena je takođe za indeks homogenosti (1.06 vs 1.04, p=0.000) i indeks konformalnosti (0.64 vs 0.58; p=0.000), čije su vrednosti bile bolje u IMRT planovima, pokazujući njegovu bolju konformalnost u odnosu na 3D konformalne planove. Statistički značajna razlika nađena je i za volumen zdravih tkiva koji primaju dozu od 20 Gy (p=0.014), sa većom vrednošću kod IMRT planova, dok za dozu od 10 Gy razlika nije nađena.

Tabela 7. Dozimetrijski parametri pokrivenosti PTV-a za IMRT i 3DCRT planove

	PTV ₉₅ (%)	PTV ₁₀₀ (%)	PTV ₁₀₅ (%)	PTV ₁₁₀ (%)	D ₂ (Gy)	D ₉₈ (Gy)	HI 5/95	CI	Tot10 (cm3)	Tot20 (cm3)
IMRT	99.27	65.60	2.63	0.0	45.57	42.03	1.06	0.64	11060	7194
3DCRT	99.90	72.39	0.04	0.0	44.43	42.01	1.04	0.58	10880	6579
<i>p</i>	0.000	0.058	0.000	NS	0.029	0.963	0.000	0.000	0.661	0.014

Skraćenice: PTV₉₅, PTV₁₀₀, PTV₁₀₅, PTV₁₁₀- procenat PTV-a koji prima 95%, 100%, 105%, 110% od preskribovane doze; HI- indeks homogenosti; CI- indeks konformalnosti

Tot 10, Tot 20- volumen zdravih tkiva koji prima dozu od 10 Gy, 20 Gy

4.3. Poređenje dozimetrijskih parametara za organe od rizika

Dozimetrijski podaci za organe od rizika: srednja doza i procenat volumena organa koji prima doze od 10 Gy, 20 Gy, 30 Gy, 40 Gy, 45 Gy (V10, V20, V30, V40, V45) su

prikazane u **Tabeli 8.** Statistički značajna razlika između IMRT i 3DCRT planova pronađena je za volumene mokraćne bešike i rektuma koji primaju visoke doze; IMRT planovi su imali bolje vrednosti V45 mokraćne bešike (p=0.000) i V40 (p=0.043), V45 (p=0.000) rektuma, kao i srednju dozu na rektum (p=0.028).

Dozimetrijski parametri koštane srži pokazuju da su IMRT planovi bili bolji za skoro sve volumetrijske parametre i srednju dozu, sa statističkom značajnošću u odnosu na 3DCRT planove: srednja doza na koštanu srž (p=0.059); V20 (p=0.042), V30 (p=0.003), V45 (p=0.007). Statistički značajna razlika je takođe pronađena za sve dozimetrijske parametre za creva: V10 (p=0.036), V20 (p=0.000), V30 (p=0.049), V45 (p=0.000).

Tabela 8. Poređenje dozimetrijskih parametara OAR između IMRT i 3DCRT planova

OAR		Dmean (Gy)	V10 (%)	V20 (%)	V30 (%)	V40 (%)	V45 (%)
<i>bešika</i>	IMRT	41.18	100.00	99.96	98.76	68.56	14.06
	3DCRT	50.73	100.00	100.00	99.30	78.23	40.53
	<i>p</i>	0.264	NS	0.202	0.478	0.122	0.000
<i>rektum</i>	IMRT	41.97	99.55	99.13	98.62	76.78	20.30
	3DCRT	43.22	99.81	99.43	98.51	87.39	51.14
	<i>p</i>	0.027	0.202	0.429	0.852	0.043	0.000
<i>creva</i>	IMRT	30.58	91.25	76.71	59.57	31.04	4.41
	3DCRT	28.43	85.21	64.62	53.06	32.51	14.66
	<i>p</i>	0.058	0.036	0.000	0.049	0.680	0.000
<i>koštana srž</i>	IMRT	31.89	95.44	79.68	62.64	29.11	5.04
	3DCRT	32.88	96.35	78.05	67.28	33.53	9.93
	<i>p</i>	0.050	0.059	0.042	0.003	0.202	0.006

Skraćenice: D mean- srednja doza; V10, V20, V30, V40, V45- procenat organa od rizika koji prima dozu od 10 Gy, 20 Gy, 30 Gy, 40 Gy, 45 Gy

4.4. Analiza učestalosti i gradusa akutnih komplikacija

Analizom učestalosti i gradusa akutnih komplikacija, između IMRT i 3DCRT lečenih pacijentkinja, nađena je statistički značajna razlika za ukupnu akutnu toksičnost (IMRT vs 3DCRT; 60% vs 82%, $p=0.018$) i akutnu genitourinarnu toksičnost ($p=0.029$). Analiza hematološke toksičnosti je pokazala statistički značajnu razliku za anemiju ($p=0.043$) i neutropeniju ($p=0.027$) kao što je pokazano u **Tabeli 9**. Nije bilo statistički značajne razlike među grupama za ukupnu gastrointestinalnu toksičnost, leukopeniju i trombocitopeniju. Sličan procenat pacijentkinja po grupama, imao je pauzu u zračnom tretmanu.

Tabela 9. Akutne komplikacije kod pacijentkinja lečenih IMRT i 3DCRT

Toksičnost	Radioterapijska tehnika		<i>p</i>
	IMRT	3DCRT	
Ukupna	27 (60%)	41 (82%)	0.018
GU	3 (6.6%)	11 (22 %)	0.029
GI	17 (37.8%)	23 (46%)	0.078
anemia	8 (17.8%)	18 (36%)	0.043
leukopenia	17 (37.7%)	17 (34%)	0.906
neutropenia	8 (17.7%)	14 (28%)	0.027
trombocitopenia	4 (8.9%)	6 (12%)	0.622
Pauza u RT	8 (17.7%)	9 (18%)	0.977

Skraćenice: GU- genitourinarna toksičnost, GI- gastrointestinalna toksičnost

Analizom akutnih komplikacija po gradusima među pacijentkinjama lečenih IMRT i 3DCRT, nađena je statistički značajna razlika za gradus 1 uroloških komplikacija (IMRT vs 3DCRT; 4.4 % vs 22%, $p=0.013$) i za gradus 1 neutropenije (4.4% vs 24%, $p=0.008$), oba su bila ređa kod IMRT lečenih pacijentkinja. Ni kod jedne pacijentkinje u obe grupe nisu registrovane teže akutne urinarne komplikacije G3/4, niti je bilo težih oblika anemije i trombocitopenije. Samo jedna pacijentkinja u obe grupe imala je tešku gastrointestinalnu toksičnost G3, koja je zahtevala hiruršku intervenciju (**Tabela 10**).

Tabela 10. Akutne komplikacije po gradusima među IMRT i 3DCRT lečenih pacijentkinja

	IMRT	3DCRT	<i>p</i>
GU			
G1	2 (4.4%)	11 (22 %)	0.013
G2	1 (2.2%)	0	0.329
G3/4	0	0	NS
GI			
G1	16 (35.6%)	17 (34%)	0.862
G2	0	6 (12%)	0.134
G3/4	1 (2.2%)	0	0.345
anemia			
G1	8 (17.8%)	13 (26%)	0.275
G2	0	5 (10%)	0.135
G3/4	0	0	NS
leukopenia			
G1	6 (13.3%)	7 (14%)	0.782
G2	9 (20%)	9 (18%)	NS
G3/4	2 (4.4%)	1 (2%)	0.564
neutropenia			
G1	2 (4.4%)	12 (24%)	0.008
G2	5 (11.1%)	2 (4%)	0.257
G3/4	1 (2.2%)	0	0.323
trombocitopenia			
G1	4 (8.9%)	6 (12%)	0.527
G2	0	0	NS
G3/4	0	0	NS

Skraćenice: GU- genitourinarna toksičnost, GI- gastrointestinalna toksičnost

Analizom svih ozračenih pacijentkinja u pogledu primene hemoterapije (sa HT vs bez HT), nađena je statistički značajna razlika u ukupnoj akutnoj toksičnosti (CHRT vs RT; 78.3% vs 40.9%, $p=0.011$) i akutnoj hematološkoj toksičnosti (65.2% vs 18.2%, $p=0.001$) (**Tabela 11**).

Tabela 11. Akutna ukupna i hematološka toksičnost kod svih zračenih pacijentkinja u odnosu na primenu hemoterapije (CHRT vs RT)

Toksičnost	CHRT	RT	<i>p</i>
Ukupna	18 (78.3%)	9 (40.9%)	0.011
Hematološka	15 (65.2%)	4 (18.2%)	0.001

Skraćenice: CHRT- pacijentkinje sa konkomitantnom hemoradioterapijom, RT- pacijentkinje bez hemoterapije

Analizom prema broju ordiniranih ciklusa hemoterapije, pacijentkinje sa 3 i više ciklusa su imale značajno više hematoloških komplikacija. Podaci su prikazani u **Tabeli 12.**

Tabela 12. Akutna hematološka toksičnost kod svih pacijentkinja sa konkomitantnom hemo-radioterapijom u zavisnosti od broja HT ciklusa

Broj CH ciklusa	Broj pacijentkinja (%)	
	komplikacije	bez komplikacija
1	2 (100%)	0
2	0	1 (100%)
3	4 (66.7%)	2 (33.3%)
4	5 (62.5%)	3 (37.5%)
5	4 (66.7%)	2 (33.3%)

Kada smo uporedili efekat toksičnosti unutar grupa, prema radioterapijskoj tehnici i primeni hemoterapije, nađena je statistički značajna razlika za leukopeniju ($p=0.009$) u grupi CH IMRT i za anemiju ($p=0.021$) i neutropeniju ($p=0.029$) u grupi CH 3DCRT. Rezultati su pokazali veću toksičnost u radioterapijskim grupama sa konkomitantnom hemoterapijom nezavisno od primenjene radioterapijske tehnike (**Tabela 13**).

Tabela 13. Akutna toksičnost u grupama podeljenih prema radioterapijskoj tehnici i primeni hemoterapije

Toksičnost	IMRT	CH IMRT	<i>p</i>	3DCRT	CH 3DCRT	<i>p</i>
GU	2 (9%)	1 (4.3%)	0.585	7 (28%)	4 (16%)	0.306
GI	8 (36.4%)	9 (39.1%)	0.613	15 (60%)	8 (32%)	0.096
anemia	3 (13.6%)	5 (21.7%)	0.477	5 (20%)	13 (52%)	0.021
leukopenia	3 (13.6%)	14 (60.9%)	0.009	5 (20%)	12 (48%)	0.144
neutropenia	2 (9%)	6 (26%)	0.388	3 (12%)	11 (44%)	0.029
trombocitopenia	1 (4.5%)	3 (4.3%)	0.317	1 (4%)	5 (20%)	0.082

Skraćenice: GU- genitourinarna toksičnost, GI- gastrointestinalna toksičnost

4.5. Analiza uticaja dozimetrijskih parametara na akutnu toksičnost

Analiza uticaja dozimetrijskih parametara na akutnu toksičnost (**Tabela 14**) pokazala je u IMRT grupi statistički značajnu povezanost niže vrednosti V45 mokraćne bešike i niže genitourinarne toksičnosti (4.11% vs 14.77%, $p=0.006$). Takođe je nađena statistički značajna razlika za dozimetrijske parametre koštane srži i hematološku toksičnost. Pacijentkinje lečene IMRT imale su niže vrednosti V20-V45 koštane srži što je u korelaciji sa ređom hematološkom toksičnošću u istoj grupi (V10 $p=0.047$; V20 $p=0.008$; V30 $p=0.022$; V45 $p=0.019$). Uticaj dozimetrijskih parametara za creva na gastrointestinalnu toksičnost nije nađen. Nije nađen ni statistički značajan uticaj dozimetrijskih parametara na akutnu toksičnost u 3DCRT grupi.

Tabela 14. Poređenje akutne toksičnosti i dozimetrijskih parametara u okviru primenjene radioterapijske tehnike

IMRT		V10 (%)	V20 (%)	V30 (%)	V40 (%)	V45 (%)
bešika	toksičnost	100.00	99.62	98.50	73.43	14.77
	bez	100.00	99.99	98.78	68.21	4.11
	<i>p</i>	NS	0.433	0.911	0.788	0.006
creva	toksičnost	91.09	75.76	58.41	29.41	4.27
	bez	91.34	77.29	60.28	32.02	4.49
	<i>p</i>	0.940	0.673	0.659	0.639	0.877
koštana srž	toksičnost	97.74	81.58	72.85	42.69	18.13
	bez	96.05	77.38	65.67	29.42	7.35
	<i>p</i>	0.047	0.008	0.022	0.080	0.019
3DCRT						
bešika	toksičnost	100.00	100.00	97.41	83.93	40.12
	bez	100.00	100.00	99.84	76.62	40.64
	<i>p</i>	NS	NS	0.257	0.322	0.969
creva	toksičnost	88.29	67.25	54.58	33.91	13.03
	bez	85.59	62.37	51.76	31.31	16.04
	<i>p</i>	0.217	0.260	0.581	0.587	0.494
koštana srž	toksičnost	97.86	76.56	64.69	32.88	3.66
	bez	96.13	80.10	61.16	24.07	4.15
	<i>p</i>	0.503	0.056	0.108	0.222	0.733

Skraćenice : V10, V20, V30, V40, V45- procenat organa koji prima dozu od 10 Gy, 20 Gy, 30 Gy, 40 Gy, 45 Gy

5. Diskusija

Iako je u razvijenim zemljama sve ređi, karcinom grlića materice je i dalje jedan od najčešćih maligniteta kod žena u Srbiji i predstavlja veliki zdravstveni problem. Rani stadijumi bolesti su povezani sa dobrom prognozom, a kvalitet života ovih pacijentkinja je važan u proceni efekta lečenja. Moderne tehnike eksterne radioterapije, kao što je intenzitetom-modulisana radioterapija, razvijene su sa mogućnošću bolje zaštite organa od rizika, što direktno utiče na redukciju toksičnosti lečenja (94,99).

Naše istraživanje je sprovedeno u trogodišnjem vremenskom intervalu na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije i predstavlja prve rezultate implementacije IMRT tehnike zračenja u postoperativnom lečenju karcinoma grlića materice. Analizirali smo 95 pacijentkinja, koje su randomizovane u dve grupe prema primenjenoj eksternoj radioterapiji: 45 pacijentkinja je lečeno intenzitetom- modulisanom radioterapijom, a 50 pacijentkinja standardnom 3D konformalnom radioterapijom. Prema protokolima i nacionalnom vodiču za lečenje karcinoma grlića materice, nakon eksterne radioterapije, kod svih pacijentkinja je sprovedena brahiterapija vaginalnog ožiljka, a određeni broj pacijentkinja sa visokim patohistološkim faktorima rizika za relaps bolesti, imao je i konkomitantnu hemo-potencijaciju Cisplatinom jednom nedeljno u dozi od 40 mg/m².

U ispitivanim grupama srednje godine starosti su bile 51, odnosno 55 godina, mada je raspon godina bio veliki u obe grupe, sa tendencijom pojave mlađih pacijentkinja, što je registrovano i u svetu (149). Najčešće je bila zastupljena skvamocelularna histološka forma karcinoma, gradusa 2, a sve češća pojava adenokarcinoma u razvijenim zemljama u našem istraživanju nije uočena. Iz literature je poznato da brahiterapija ima važnu ulogu u razvoju kasne postiradijacione toksičnosti, naročito ozbiljnih komplikacija gradusa 3/4 (150). U našem istraživanju među grupama nije bilo statistički značajne razlike u prosečnoj maksimalnoj vrednosti brahiterapijske doze na bešici i rektumu. Brahiterapija je sprovedena nakon eksterne radioterapije, što nam je omogućilo praćenje pojave akutnih komplikacija povezanih samo sa eksternom radioterapijom.

Naša dozimetrijska analiza IMRT i 3DCRT planova uključila je dozimetrijsku evaluaciju parametara pokrivenosti PTV-a i doza koju su primili organi od rizika.

Rezultati su pokazali da je adekvatna pokrivenost ciljnog volumena preporučenom dozom postignuta u obe radioterapijske tehnike (IMRT vs 3DCRT; 99.90% vs 99.27%). Maksimum doze, prezentovan kroz parametre D_2 ($p=0.029$) i PTV_{105} ($p=0.000$) bio je statistički značajno viši kod IMRT planova. Statistički značajna razlika je takođe nađena za vrednosti indeksa konformalnosti i indeksa homogenosti. Oba indeksa su bila bolja u IMRT planovima, što pokazuje bolju konformalnost tehnike. Ovime je omogućena egzaktnija kontrola opsega dozimetrijskih parametara subdozoranih (hladnih) ili supradoziranih (vrućih) volumena tumora koji mogu dovesti do pojave lokalnog recidiva ili toksičnosti (100,102). Time se postiže kvalitetnije izvođenje postoperativnog zračenja uz očekivano bolju lokoregionalnu kontrolu bolesti kod IMRT tehnike iako rezultati dosadašnjih studija nisu pokazale značajni statistički benefit u lokoregionalnoj kontroli ili bolje preživljavanje (151).

U svojoj studiji Yang i saradnici (152) su načinili dozimetrijsko poređenje tri radioterapijske tehnike: 3D konformalne radioterapije, intenzitet-modulisane radioterapije i helikalne tomoterapije (HT) kod pacijentkinja sa karcinomom endometrija. Njihovi rezultati su takođe pokazali odličnu pokrivenost ciljnog volumena u svim radioterapijskim tehnikama. Statistički značajna razlika je nađena za PTV_{105} ($p=0.08$) i PTV_{110} ($p=0.01$). Više vrednosti PTV_{110} su pronađene u IMRT planovima dok je PTV_{105} bio viši u 3DCRT planovima. Iako su maksimumi bili viši kod IMRT planova, bili su u granicama tolerantnih vrednosti, kao i u našoj studiji. Vrednosti indeksa homogenosti i indeksa konformalnosti su statistički značajno bili bolji kod IMRT planova (0.87 vs 0.61; 1.10 vs 1.08). Dozimetrijski parametri helikalne tomoterapije su bili slični rezultatima IMRT tehnike. Rezultati pomenutih dozimetrijskih parametara u našem istraživanju su saglasni rezultatima ove studije uz više vrednosti PTV_{105} u IMRT planovima, bez statističke razlike za PTV_{110} , dok su indeksi homogenosti i konformalnosti bili bolji u IMRT planovima što ukazuje na visoku konformalnost tehnike, bez regija podzračenosti.

Naik i saradnici (153) izvršili su dozimetrijsku analizu kod pacijentkinja sa lokalno odmaklim karcinomom grlića materice lečenih IMRT i 3DCRT tehnikama. Njihova analiza je

pokazala odličnu pokrivenost PTV-a u obe tehnike a IMRT planovi su imali statistički bolje vrednosti (IMRT vs 3DCRT; 99.86% vs 98.8%, $p=0.004$). Slične rezultate kao naše Naik i saradnici su pokazali i za vrednost maksimalne doze koja je bila viša u IMRT planovima, predstavljena procentom preskribovane doze (106.73% vs 105.28 %). U njihovoj studiji IMRT planovi su imali 7 do 9 polja, dok su naši IMRT planovi bazirani na 6 ili 7 polja. Mnoge studije su analizirale uticaj broja zračnih polja na pokrivenost ciljnog volumena preskribovanom dozom, ali nije postignuto značajno poboljšanje primenom više od devet polja, što je pokazano i u studiji Yanga i saradnika (152). Shodno navedenim podacima, naše dalje IMRT planiranje sa aspekta broja primenjenih zračnih polja će se bazirati na potvrđenim optimalnim standardnim rezultatima.

U našoj studiji izvršena je evaluacija postignutih dozimetrijskih parametara za sve organe od rizika (mokraćnu bešiku, rektum, creva i koštanu srž).

Prednost IMRT tehnike u odnosu na 3DCRT je pokazana na visokim dozama. Statistički značajna razlika je utvrđena za vrednosti V45 mokraćne bešike i V40, V45 rektuma, kao i srednje doze na rektum. Ovi nalazi su donekle u saglasnosti sa studijom Lv i saradnika (154) koji su pronašli statistički značajnu razliku za V20 i V30 mokraćne bešike i V30, V40 i V45 za rektum. U njihovoj studiji IMRT se pokazao superiornijim u odnosu na 3D konformalni tretman sa boljim indeksom konformalnosti (0.89 vs 0.54), ali i sa većom maksimalnom dozom (57.40 Gy vs 52.86 Gy), kao što je potvrđeno i u našem istraživanju. Roeske i saradnici (155) su takođe ispitivali benefite IMRT tehnike u poštediti organa od rizika, i pokazali su da je primena ove tehnike povezana sa smanjenjem prosečnog volumena tankih creva koji prima dozu > 30 Gy, uz smanjenje volumena bešike i rektuma u zračnom volumenu za po 23%. Dozimetrijska studija Portelanca i saradnika (156) je pokazala da primena IMRT regije pelvisa i paraaortalne regije sa 4, 7 i 9 zračnih polja, daje sličnu pokrivenost target volumena kao konvencionalna tehnika, ali u poređenju s njom dovodi do bolje poštediti svih organa od rizika (tanko crevo, rektum i mokraćna bešika).

Isohashi i saradnici upoređivali su primenu IMRT i 3DCRT kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice nakon radikalne histerektomije, uz istovremenu hemopotencijaciju Nedaplatinom (157). Nedaplatin je analog cisplatina, koji je razvijen u Japanu kako bi se smanjila nefrotoksičnost indukovana cisplatinom. On takođe smanjuje i

gastrointestinalnu toksičnost, pokazano je da je manje emetogen u odnosu na cisplatin. Njihovi rezultati pokazuju statistički značajnu razliku za V30, V40 i V45 creva sa nižim vrednostima u IMRT grupi ($p=0.018$; 0.001 ; 0.001). Lv i saradnici su pokazali da IMRT planovi imaju višu vrednost V10 za creva u poređenju sa 3DCRT, ali niže vrednosti za dozu iznad 30 Gy (154). U našoj studiji dozimetrijski podaci za creva pokazuju prednost IMRT tehnike u odnosu na 3DCRT za V45, dok su vrednosti V10, V20 i V30 statistički značajno veće u IMRT planovima. Veće vrednosti nekih dozimetrijskih parametara za creva i mokraćnu bešiku u našoj studiji mogu se objasniti činjenicom da su na početku primene IMRT-a, shodno pristupačnim protokolima, određena manje striktna dozno-volumna ograničenja za IMRT planiranje. Za bolju poštedu organa od rizika, potrebna je korekcija protokola, uz uvođenje strožijih kriterijuma, kako na nivou regije visokih tako i regije niskih doza.

Mnoge studije su pokazale da pacijentkinje lečene intenzitetom modulisanom radioterapijom imaju značajno manje akutne i hronične gastrointestinalne toksičnosti. Isohashi i saradnici su zaključili da su pacijentkinje sa hroničnom gastrointestinalnom toksičnošću gradusa 2 i više, imale i veću vrednost V15-V45 tankog creva (157). Chopra i saradnici otkrili su da su V15 tankog i debelog creva nezavisni prediktori za pojavu kasne toksičnosti visokog gradusa (158).

S obzirom na dobijene rezultate boljih dozimetrijskih parametara IMRT tehnike u odnosu na 3DCRT, uz adekvatnu pokrivenost ciljnog volumena preporučenom dozom, naše dalje istraživanje je obuhvatalo praćenje akutne toksičnosti kod pacijentkinja. Jednom nedeljno pacijentkinje su kontrolisane zbog pojave akutne genitourinarne, gastrointestinalne i hematološke toksičnosti. Potom je izvršena analiza uticaja dozimetrijskih parametara na akutnu toksičnost.

U našem istraživanju pacijentkinje lečene 3DCRT tehnikom imale su veći ukupnu akutnu toksičnost u poređenju sa IMRT grupom ($p=0.018$). Statistički značajna razlika nađena je i za akutnu genitourinarnu toksičnost ($p=0.029$), koja je bila niža u IMRT grupi.

Mundt i saradnici (159) analizirali su grupu od 40 pacijentkinja sa cervikalnim i karcinomom endometrijuma tretiranih intenzitetom- modulisanom radioterapijom u poređenju sa pacijentkinjama lečenih konvencionalnom radioterapijom. Statistički značajna

razlika u redukciji akutne gastrointestinalne toksičnosti gradusa 2 je nađena u IMRT grupi (IMRT vs 3DCRT; 60 vs. 91%, $p=0.002$). Ni jedna pacijentkinja nije imala ozbiljnu gastrointestinalnu toksičnost gradusa 3. Razlika je nađena i u procentu pacijentkinja tretiranih antidijarealnim lekovima (34% vs 75%, $p=0.001$) i u redukciji akutne genitourinarne toksičnosti gradusa 2 (10% vs 20%). Rezultati za akutnu genitourinarnu toksičnost su slični sa rezultatima naše studije gde je samo jedna pacijentkinja u obe grupe imala akutnu GU toksičnost gradusa 2 i ni jedna pacijentkinja nije imala toksičnost gradusa 3. Međutim u našoj studiji nismo potvrdili statistički značajnu razliku za gastrointestinalnu toksičnost između dva modaliteta lečenja. Faza II multi-institucionalnog trajala RTCMIENDOMETRE (160) je takođe pokazala benefit primene IMRT tehnike u postoperativnom pristupu kod karcinoma endometrijuma, sa redukcijom akutne GI toksičnosti (\geq gradus 2) do ispod 30%. Incidenca GU toksičnosti gradusa 2 je takođe bila niža od 20%.

Poznati su često kontradiktorni podaci iz literature, o povezanosti učestalosti pojave akutnih i hroničnih komplikacija. Mundt i saradnici su u svom istraživanju takođe pokazali redukciju hronične gastrointestinalne toksičnosti. Pacijentkinje tretirane IMRT tehnikom imale su niže stope GI toksičnosti (11.1 vs 50.0%). Redukcija je pronađena za graduse 1, 2 i 3 komplikacija (30% vs 8.3%; 16.7% vs 2.8%, 3.3% vs 0%) (161). Cordoba i saradnici u svojoj studiji daju podatak da su pacijentkinje sa endometrijalnim karcinomom tretirane postoperativnom IMRT imale kasnu toksičnost gradusa 1-2, manju od 5% (162). I Chen i saradnici (163) takođe u svojoj studiji pokazuju da IMRT grupa pacijentkinja ima značajnu redukciju akutne gastrointestinalne i genitourinarne toksičnosti u poređenju sa 3DCRT grupom (GI 36 vs 80%, $p=0.00012$; GU 30 vs 60%, $p=0.022$). Njihovi rezultati pokazuju niže stope i hronične GI i GU toksičnosti (GI 6 vs 34%, $p=0.002$; GU 9 vs 23%, $p=0.0231$).

U našem istraživanju analiza uticaja dozimetrijskih parametara na akutnu toksičnost pokazala je statistički značajnu povezanost niže vrednosti V45 mokraćne bešike i niže toksičnosti genitourinarnog trakta u IMRT grupi ($p=0.006$), ali nije bilo uticaja dozimetrijskih parametara za creva na gastrointestinalnu toksičnost. Prospektivna randomizovana studija Naika i saradnika (153) vršila je poređenje dozimetrijskih

parametara i akutne toksičnosti kod pacijenata sa CHRT za neoperabilni karcinom cerviksa. Dozimetrijski parametri IMRT planova u njihovoj studiji, pokazali su statistički značajnu razliku za V45 creva i V20 koštane srži, u poređenju sa 3DCRT planovima. Bolje dozimetrijske parametre pacijenata koji su primali IMRT tehniku pratilo je i smanjenje akutne genitourinarne toksičnosti gradusa 2 (IMRT vs 3DCRT; 20% vs 45%) i gradusa 3 (5% vs 15%) i gastrointestinalne toksičnosti gradusa 2 (20 % vs 45%) i gradusa 3 (5% vs 20%). Heron i saradnici (164) u komparativnoj dozimetrijskoj studiji dozno-volumnih histograma između IMRT i 3DCRT, pronašli su da je volumen svih organa od rizika koji primaju doze veće od 30 Gy smanjen kod pacijentkinja tretiranih IMRT tehnikom; redukcija je postignuta za tanko crevo od 52%, za rektum 66% i za mokraćnu bešiku 36%. Simpson i saradnici (165) dostižu smanjenje V45 tankog creva za 100cc uz redukciju toksičnosti gradusa 2 za 50%.

U našoj studiji takođe smo uočili smanjenje akutne genitourinarne toksičnosti, dok razlika nije utvrđena za gastrointestinalnu toksičnost.

Hematološka toksičnost je od posebnog značaja u radioterapiji regije karlice, posebno kod pacijentkinja sa potrebom za konkomitantnom hemo-radioterapijom. Stoga je važno smanjiti dozu koju prima koštana srž. Dozimetrijski podaci za koštanu srž u našoj studiji pokazuju da smo IMRT planiranjem postigli niže vrednosti za srednju dozu ($p=0.059$) i sve doze iznad 20 Gy, što govori u prilog postignute poštade koštane srži. Ovo je slično rezultatima Hui i saradnika koji su upoređivali hematološku toksičnost kod pacijentkinja tretiranih IMRT i 3DCRT tehnikama zračenja i pokazali da IMRT planovi imaju niže vrednosti V30 (62.93% vs 76.91%), V40 (31.36% vs 39.60%) i V50 (9.79% vs 15.44%) za koštanu srž (166). Nije nađena statistički značajna razlika za V10 i V20. Posledično u njihovoj studiji je pokazano značajno smanjenje leukopenije i neutropenije gradusa 2 (80% vs 90%; 40% vs 80%). Klopp i saradnici (167) su pokazali da je hematološka toksičnost povezana sa srednjom dozom koju prima koštana srž i vrednošću V40, dok su rezultati Mell-a (134) i Albukuerkue-a (135) pokazali da parametri V10 i V20 koštane srži preciznije predviđaju hematološke komplikacije u odnosu na V30 i V40 vrednosti. U svojoj studiji Lujan i saradnici (168) su pokazali da je primena IMRT dovela do smanjenja volumena ilijačnih kostiju koji prima dozu 15-20 Gy u poredjenju sa konvencionalnom RT

tehnikom. Za sve nivoe doza pokazana je redukcija u volumenu ozračene koštane srži, a do 67% od preskribovane doze razlika je bila statistički značajna.

U našem istraživanju više pacijentkinja tretiranih 3DCRT tehnikom imalo je hematološku toksičnost u poređenju sa IMRT grupom. Statistička značajnost je utvrđena za anemiju ($p=0.043$) i neutropeniju ($p=0.027$). U 3DCRT grupi 24% pacijentkinja je imalo neutropeniju gradusa 1 u poređenju sa 4% pacijentkinja u IMRT grupi, iako je toksičnost gradusa 2 bila češća kod pacijentkinja tretiranih IMRT (11% vs 4%). Nije utvrđena značajna razlika za leukopeniju i trombocitopeniju.

Kada smo analizirali podatke u zavisnosti od primene hemoterapije, pacijentkinje sa kombinovanim CHRT tretmanom imale su statistički značajno veću ukupnu toksičnost ($p=0.011$) i akutnu hematološku toksičnost ($p=0.001$) nezavisno od primenjene kompleksne radioterapijske tehnike. Utvrđena je statistički značajna razlika u povezanosti akutne hematološke toksičnosti i broja primenjenih ciklusa hemoterapije, pacijentkinje koje su primile 3 i više ciklusa CHT imale su značajno povećanje hematološke toksičnosti.

Slične rezultate našima pokazali su Peters i saradnici (169), njihovi rezultati su pokazali da je oko 74% pacijenata lečenih sa CHRT u postoperativnom pristupu razvilo leukopeniju gradusa 2 i više u odnosu na pacijentkinje koje su lečene samo radioterapijom. Duenas -Gonzalez i saradnici (170) uporedili su primenu dubletne hemoterapije (Cisplatina i Gemcitabina) u odnosu na monoterapiju Cisplatinom kod karcinoma grlića materice i pokazali bolju kontrolu bolesti sa dublet hemoterapijom, ali sa značajno većom učestalošću leukopenije stepena 3/4 (60% vs 17.5%) i neutropenije (25% prema 17.5%).

Očigledno je da IMRT metoda sa poštedom koštane srži (pelvic bone marrow sparing) rezultira klinički značajnim smanjenjem hematološke toksičnosti. U našoj studiji, podelom pacijentkinja u dve podgrupe shodno primenjenoj Cisplatinu u okviru svakog primenjenog radioterapijskog modaliteta (CH IMRT vs IMRT, CH 3DCRT vs 3DCRT), nije nađena statistički značajna razlika za akutnu genitourinarnu i gastrointestinalnu toksičnost u IMRT grupi. U obe podgrupe nije bilo pacijentkinja sa toksičnošću gradusa 2 i 3, samo jedna pacijentkinja u CH IMRT grupi je imala gastrointestinalnu toksičnost gradusa 3 koji je zahtevao hirurško lečenje. Utvrđena je statistički značajna razlika za leukopeniju između podgrupa (CH IMRT vs IMRT $p=0.009$). Pacijentkinje u grupi CH

IMRT imali su češće svaki od gradusa leukopenije: gradus 1 (CH IMRT vs RT; 17.4% vs 9.1%), gradus 2 (34.8% vs 4.5%) i gradus 3 (8.7% vs 0%). Podelom pacijentkinja u dve podgrupe u vezi sa primenom Cisplatina, sličnom kao IMRT grupa, utvrđena je statistički značajna razlika za hematološku toksičnost, za anemiju ($p=0.021$) i neutropeniju ($p=0.029$) u 3DCRT podgrupi. Ovi rezultati ukazuju na značajan efekat hemoterapije u pojavi hematološke toksičnosti, i pored primenjene optimalne napredne radioterapijske tehnike, jer hemoterapija deluje sistemski a radioterapija lokalno.

Mundt i saradnici (159) u svojoj studiji takođe su pokazali redukciju hematološke toksičnosti kod pacijentkinja lečenih IMRT tehnikom u poređenju sa 3DCRT grupom (31% vs 60% leukopenija gradusa 2 i više). Brixey i saradnici (171) su pokazali da su pacijentkinje tretirane sa CH 3DCRT imale više leukopenije \geq grade 2 (60% vs 31.2%, $p=0.08$) u poređenju sa CH IMRT podgrupom. INTER-TECC-2 studija je multicentrični klinički trajal dizajniran da evaluiru „bone marrow-sparing IMRT“ sa Cisplatinom kod pacijentkinja sa cervikalnim kancerom. Rezultati su pokazali redukovane stope hematološke toksičnosti, naročito neutropenije gradusa 3/4 nakon adjuvantne hemoradioterapije (22.2%) (172).

Lewis i saradnici (173) u svojoj studiji su koristili stroge dozno-volumne kriterijume i za regije niskih doza ($V15 < 200$ cc) i za regije visokih doza ($V40 < 100$ cc) u istraživanju primene postoperativne IMRT za poštedom creva i sa konkomitantnom Cisplatinom. Njihovi rezultati su pokazali smanjenu toksičnost gastrointestinalnog trakta, a u isto vreme tehnikom poštede creva i koštane srži, dobili su smanjenje i hematološke toksičnosti. U većini istraživanja cela kost se konturiše kao surogat za koštanu srž (174). Primenom naprednih imidžing tehnika kao što su fluoro-timidinska pozitronska emisiona tomografija (PET) i MRI, može se definisati aktivna koštana srž, što dovodi do preciznijeg planiranja IMRT, tako da se očekuje dalje smanjenje hematološke toksičnosti (175).

U našim rezultatima takođe smo uočili statistički značajan uticaj dozimetrijskih parametara koštane srži na hematološku toksičnost. Pacijentkinje koje su tretirane IMRT tehnikom imale su niže vrednosti $V20$ - $V45$ za koštanu srž sa nižom hematološkom toksičnošću u ovoj grupi. U studiji Hui i saradnika (166) konstatovano je da IMRT planovi imaju niže vrednosti $V30$, $V40$ i $V50$ za koštanu srž sa značajnim smanjenjem leukopenije i

neutropenije gradusa 2 (80% vs 90%; 40% vs 80%). Uvođenjem IMRT tehnike zračenja u svakodnevnu praksu, očekujemo značajan benefit sa aspekta očuvanja hematološkog potencijala, pre svega kod kombinovanog hemo-radioterapijskog lečenja ili potrebe za daljim hemoterapijskim lečenjem u slučaju relapsa bolesti.

Dokazano je da zbog većeg broja zračnih polja u IMRT tehnici, veći volumen zdravih tkiva je izložen ozračivanju niskim dozama. U našim rezultatima utvrđena je statistički značajna razlika za procenat volumena zdravih tkiva koji prima dozu od 20 Gy (IMRT vs 3D; $p=0.014$), a da nema statistički značajne razlike za dozu od 10 Gy. U studiji Yang i saradnika (152), rezultati su pokazali da u IMRT i HT planovima, veći volumen zdravih tkiva pacijenata prima dozu ispod 10 Gy, u poređenju sa 3DCRT. Ovi parametri su veoma važni jer veći volumen zdravih tkiva koji je ozračen niskim dozama zračenja može biti povezan sa većim rizikom za nastanak sekundarnih tumora u toj regiji. Hall i Wu (176) su pokazali da IMRT skoro dvostruko povećava učestalost sekundarnih maligniteta u poređenju sa konvencionalnom radioterapijom (od oko 1% do 1.75%) za pacijente sa očekivanim preživljavanjem dužim od 10 godina, što je naročito važno za mlađe pacijente.

Dosadašnje brojne studije nisu pokazale razlike sa aspekta preživljavanja u odnosu na korišćene moderne radioterapijske tehnike. Folkert je u svojoj studiji pokazao da (151) su pacijentkinje lečene IMRT tehnikom zračenja imale 3- godišnji OS i DFS od 94% i 91%, što je slično, ali sa nešto boljim rezultatima u odnosu na studiju GOG 109 gde su pacijentkinje lečene konvencionalnim radioterapijskim tehnikama, sa 4- godišnjim DFS od 80%, i OS 81%. Takođe je bio sličan i procenat lokoregionalnih recidiva. RTOG 0418 je bila studija koja je trebala da donese zaključak o multiinstitucionalnoj primeni IMRT, uz evaluaciju preživljavanja i toksičnosti (177). Pratila je primenu IMRT u postoperativnom lečenju karcinom grlića i tela materice. Rezultati OS u praćenju na tri i dve godine bili su odlični, 92% i 95% .

Naša studija će omogućiti dalje istraživanje praćenjem efekata kompleksnih radioterapijskih tehnika na pojavu hroničnih komplikacija, uz analizu preživljavanja.

Radiobiologija danas pokazuje da uprkos upotrebi savremenih radioterapijskih tehnika, genetska osetljivost pacijenata ima veoma važan uticaj na pojavu toksičnosti. Neki autori sugerišu da uticaj genetske komponente može biti i do 80% (178). Sadašnje

shvatanje je da je radioosenzitivnost nasleđena poligena osobina, koja zavisi od interakcije mnogih gena i genetskih proizvoda, što je predmet istraživanja genetičkih studija asocijacija (GWAS) (179). To otvara novo polje za dalje naučno istraživanje sa aspekta inkorporacije kompleksnih radioterapijskih tehnika sa mogućnošću eskalacije doze kod pacijenata sa genetski predisponiranom radiorezistencijom a bez povećanja toksičnosti.

Rezultati ove studije predstavljaju istraživanje doznih parametara u okviru implementacije IMRT tehnike. U literaturi, generalno, preporučeno je širok raspon dozno-volumnih ograničenja za planiranje IMRT-a. Uprkos rezultatima brojnih studija, još uvek ne postoji tačna vrednost za zapreminu ili procenat OAR koji je povezan sa većom verovatnoćom pojave akutne toksičnosti. Stoga su za bolje rezultate, potrebni strožiji kriterijumi, kako bi se postigla bolja poštuda organa od rizika za regije i visokih i niskih doza. Uočeno je da tačnost delineacije CTV-a i organa od rizika ima veoma važnu ulogu u IMRT, jer je pokazano da varijacije od samo nekoliko milimetara značajno menjaju izodoznu raspodelu (180). Zato je potrebna visoka preciznost, kao i uniformnost u delineaciji ciljnih volumena i organa od rizika među svim članovima radioterapijskog tima.

Podaci dobijeni u našoj studiji potvrđuju i pokazuju uspešnost implementacije IMRT tehnike zračenja. Svi zadati dozno volumni kriterijumi pri planiranju su ispunjeni, a vrednosti parametara konformalnosti su imali bolje rezultate.

6. Zaključci

I

- Svi zadati dozno-volumni parametri kod planiranja IMRT i 3DCRT radioterapijskih tehnika su ispunjeni.
- Adekvatna pokrivenost ciljnog volumena preporučenom dozom je postignuta obema radioterapijskim tehnikama.
- Rezultati ovog istraživanja potvrdili su da je intenzitetom- modulirana radioterapija visoko konformalna tehnika.

II

- IMRT je u odnosu na standardnu 3D konformalnu tehniku pokazao redukciju u ukupnoj, genitourinarnoj i hematološkoj toksičnosti.
- Primena konkomitantne hemoterapije Cisplatinom povećava hematološku toksičnost, nezavisno od primenjene radioterapijske tehnike, ali sa nešto nižim stopama u IMRT grupi.
- Nije pronađena statistički značajna razlika za gastrointestinalnu toksičnost niti za gastrointestinalne dozimetrijske parametre.

III

- Pokazan je uticaj određenih dozimetrijskih parametara na pojavu akutne toksičnosti (V45 mokraćne bešike i V20-V45 koštane srži), kod urinarne i hematološke toksičnosti. Pacijentkinje sa nižim vrednostima urinarnih i hematoloških dozimetrijskih parametara imale su i manju učestalost akutnih komplikacija.
- Pokazan je benefit poštete organa od rizika na nivou ozračenosti visokim dozama kod IMRT tehnike zračenja, prikazan nižim vrednostima dozimetrijskih parametara.

IV

- Potrebno je poboljšanje IMRT protokola, sa egzaktnijim protokolom za konturisanje organa od rizika (creva i koštane srži), preciznijim dozno-volumnim kriterijumima za radioterapijsko planiranje i očekivano boljom kontrolom kvaliteta.
- Potrebna je dalja analiza hronične toksičnosti i analiza preživljavanja pacijentkinja lečenih intenzitetom-modulisanom radioterapijom.

7. Literatura

1. Bray F, Soerjomataram I. The Changing Global Burden of Cancer: Transitions in Human Development and Implications for Cancer Prevention and Control. Chapter 2
Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3). Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, et al., editors. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2015 Nov 1.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
3. Institute of Public Health of Serbia; Department for Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Cancer incidence and mortality in Serbia 2015. Serbia; 2017.
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-87.
5. IARC Working Group. Human Papillomaviruses: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007:90.
6. Chen CJ. et al. Epidemiology of Virus Infection and Human Cancer. In: Chang M., Jeang KT. (eds) *Viruses and Human Cancer. Recent Results in Cancer Research*, vol 193. Springer, Berlin, Heidelberg 2014.
7. Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology* 2015; 476:341-344.
8. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:244–265.
9. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic Oncology* Volume 117, Issue 2, Supplement, 2010, Pages S5-S10.
10. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan, R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143: 22-36.
11. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: Meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010; 202:1789–1799.

12. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer*. 2010; 10(8):550-60.
13. McLaughlin-Drubin ME, Münger K. Oncogenic activities of human papillomaviruses. *Virus Res*. 2009; 143(2):195-208.
14. Korzeniewski N, Spardy N, Duensing A, Duensing S. Genomic instability and cancer: lessons learned from human papillomaviruses. *Cancer Lett*. 2011; 305(2):113-22.
15. Chow LT, Broker TR. Human papillomavirus infections: warts or cancer?. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(7):a012997.
16. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92:241–268.
17. Sankaranarayanan R. Screening for cancer in low-and middle-income countries. *Ann Glob Health*. 2014;80:412–417.
18. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka grlića materice. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju Vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, 2013.
19. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011;12: 663–672.
20. Peto J, Gilhna C, Fletcher O, Matthews F. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004; 364 (9430):249-256.
21. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lönnberg S, Khan S, Bray F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer*. 2014;111(5):965-9.
22. Anttila A, Ronco G, Clifford G, Bray F, Hakama M, Arbyn M, Weiderpass E (2004) Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer* 91: 935–941.
23. Simms K, Steinberg J, Caruana M, Smith M, Lew JB, Soerjomataram I, et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study. *Lancet* Published online 19 February 2019; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30836-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30836-2).

24. Dominić-Stošić T, Anatomija male karlice. Savremena administracija: Beograd. 1990:p65-84.
25. Trpinac D. Histologija. Kuća štampe, Beograd 2001.
26. Autier P, Coibion M, Huet F, Grivegne AR. Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. Br J Cancer. 1996;74(3):488-90.
27. Jenkins D. Histopathology and cytopathology of cervical cancer. Disease Markers 23 (2007) 199–212.
28. Patil SB, Guru N, Kundargi VS, Patil BS, Patil N, Ranka K. Posthysterectomy ureteric injuries: Presentation and outcome of management. Urol Ann 2017;9(1):4-8.
29. Sperber GH. Clinically Oriented Anatomy. J Anat. 2006;208(3):393.
30. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th edn.Lyon: IARC; 2014.
31. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, *et al.* Prevalence of human papillomavirus cervical cancer: a worldwide perspective. J Natl Cancer Inst 1995;87:796–802
32. Bray F, Carstensen B, Møller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14:2191-9.
33. Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ. Cervical cancer in the Netherlands 1989-1998: decrease of squamous cell carcinoma in older women, increase of adenocarcinoma in younger women. Int J Cancer 2005;113(6):1005–9.
34. Lax S. Histopathology of cervical precursor lesions and cancer. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2011;20(3):125-33
35. Sevin SU, Method MW, Nadji M, Lu Y, Averette HA. Efficacy of radical hysterectomy as treatment for patients with small cell carcinoma of the cervix. Cancer. 1996;77:p1489.
36. Khosla D, Gupta R, Srinivasan R, Patel FD, Rajwanshi A. Sarcomas of uterine cervix: clinicopathological features, treatment, and outcome. Int J Gynecol Cancer. 2012; 22(6):1026-30.
37. Yuan G, Wu L, Li B, An J. Primary malignant melanoma of the cervix: Report of 14 cases and review of literature. Oncotarget. 2017;8(42):73162-73167.
38. Pauer HU, Viereck V, Burfeind P, et al. Uterine cervical metastasis of breast cancer: a rare complication that may be overlooked. Onkologie. 2003;26:58-60.

39. Van Meir H, Kenter GG, Burggraaf J, Kroep JR, Welters MJ, Melief CJ, et al. The need for improvement of the treatment of advanced and metastatic cervical cancer, the rationale for combined chemo-immunotherapy. *Anticancer Agents Med Chem.* 2014;14:190–203.
40. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet.* 1997;350:535–540.
41. Henriksen E. The lymphatic spread of carcinoma of the cervix and of the body of the uterus: a study of 420 necropsies. *Am J Obstet Gynecol.* 1949;58:924-942.
42. Frumovitz M, Querleu D, Gil-Moreno A, Morice P, Jhingran A, Munsell MF, et al. Lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer study (LiLACS): Phase III clinical trial comparing surgical with radiologic staging in patients with stages IB2-IVA cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21:3–8.
43. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutch DG, Powell MA, et al. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol.* 2010;28:2108–2113.
44. Xue F, Lin LL, Dehdashti F, Miller TR, Siegel BA, Grigsby PW. F-18 fluorodeoxyglucose uptake in primary cervical cancer as an indicator of prognosis after radiation therapy. *Gynecol Oncol.* 2006;101:147–151.
45. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* 2001;19:3745–3749.
46. Vural GU, Akkas BE, Demirel BB. Standardized uptake value and metabolic tumor volume measured by ¹⁸F FDG PET/CT are sensitive biomarkers for the presence of lymph node metastasis in patients with cervical carcinoma. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2014;33:268–273.
47. Yen TC, See LC, Lai CH, Tsai CS, Chao A, Hsueh S, et al. Standardized uptake value in para-aortic lymph nodes is a significant prognostic factor in patients with primary advanced squamous cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:493–501.
48. Hong JH, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Wang CC, Chou HH, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:249–257.
49. Kim K, Cho SY, Kim BJ, Kim MH, Choi SC, Ryu SY. The type of metastasis is a prognostic factor in disseminated cervical cancer. *J Gynecol Oncol.* 2010;21:186–190.

50. Ki EY, Lee KH, Park JS, Hur SY. A clinicopathological review of pulmonary metastasis from uterine cervical cancer. *Cancer Res Treat.* 2016;48:266–272.
51. Clavero JM, Deschamps C, Cassivi SD, Allen MS, Nichols FC, 3rd, Barrette BA, et al. Gynecologic cancers: factors affecting survival after pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:2004–2007.
52. Disibio G, French SW. Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:931–939.
53. Thanappapasr D, Nartthanarung A, Likittanasombut P, Na Ayudhya NI, Charakorn C, Udomsubpayakul U, et al. Bone metastasis in cervical cancer patients over a 10-year period. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:373–378.
54. Fulcher AS, O’Sullivan SG, Segreti EM, Kavanagh BD. Recurrent cervical carcinoma: typical and atypical manifestations. *Radiographics.* 1999;19(suppl_1):S103–16.
55. Nartthanarung A, Thanappapasr K, Udomsubpayakul U, Thanappapasr D. Age and survival of cervical cancer patients with bone metastasis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:8401–8404.
56. Cormio G, Pellegrino A, Landoni F, Regallo M, Zanetta G, Colombo A, et al. Brain metastases from cervical carcinoma. *Tumori.* 1996;82:394–396.
57. Chura JC, Shukla K, Argenta PA. Brain metastasis from cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:141–146.
58. Aswathy S, Quereshi MA, Kurian B, Leelamoni K. Cervical cancer screening: Current knowledge and practice among women in a rural population of Kerala, India. *Indian J Med Res.* 2012;136:205–10.
59. Khan MJ, Smith-McCune KK. Treatment of cervical precancers: back to basics. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1339-43
60. Mohamad NS, Nazimah I, Rushdan MN. The Role of Computed Tomography (CT) Scan in Assessment of the Parametrial Involvement in Early Stage Cervical Carcinoma. *Journal of Surgical Academia.* 2012;2:14-17.
61. Husband JE. CT/MRI of nodal metastases in pelvic cancer. *Cancer Imaging* 2002;2:123-129.
62. Postema S, Pattynama PM, Berg-Huysmans A, et al. Effect of MRI on therapeutic decisions in invasive cervical carcinoma: direct comparison with the pelvic examination as a preoperative test. *Gynecol Oncol.* 2000;79:485-489.

63. Yang WT, Lam WWM, Yu MY et al. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *Am J Roentgenol.* 2000;175:759–66.
64. Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer Sci.* 2010;101:1471–1479.
65. Yen TC, See LC, Chang TC, Huang KG, Ng KK, Tang SG, et al. Defining the priority of using 18F-FDG PET for recurrent cervical cancer. *J Nucl Med.* 2004;45:1632–1639
66. Nogami Y, Banno K, Irie H, Iida M, Kisu I, Masugi Y, et al. The efficacy of preoperative positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) for detection of lymph node metastasis in cervical and endometrial cancer: clinical and pathological factors influencing it. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45:26–34.
67. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours.* Wiley, Chichester 2017.
68. Marin F, Plesca M, Bordea CI, Moga MA, Blidaru A. Types of radical hysterectomies : From Thoma Ionescu and Wertheim to present day. *J Med Life.* 2014;7(2):172-6.
69. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol.* 2008;9:297–303
70. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(11):3406-3412.
71. Wang W, Chu HJ, Shang CL, et al. Long-Term Oncological Outcomes After Laparoscopic Versus Abdominal Radical Hysterectomy in Stage IA2 to IIA2 Cervical Cancer: A Matched Cohort Study. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2016;26:1264-1273.
72. Li G, Yan X, Shang H, Wang G, Chen L, Han Y. A comparison of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy and laparotomy in the treatment of Ib-IIa cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;105(1):176-80.
73. Kong TW, Chang SJ, Piao X, Paek J, Lee Y, Lee EJ, Chun M, Ryu HS. Patterns of recurrence and survival after abdominal versus laparoscopic/robotic radical hysterectomy in patients with early cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(1):77-86.

74. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014; 349:g6192.
75. Ramirez PT, Schmeler KM, Soliman PT, Frumovitz M. Fertility preservation in patients with early cervical cancer: radical trachelectomy. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3 Suppl 2):S25-8.
76. Arimoto T, Kawana K, Adachi K, Ikeda Y, Nagasaka K, Tsuruga T et al. Minimization of curative surgery for treatment of early cervical cancer: a review. *Jpn J Clin Oncol*. 2015; 45(7):611-6.
77. Pareja R, Rendón GJ, Vasquez M, Echeverri L, Sanz-Lomana CM, Ramirez PT. Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2 cm or larger: A literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes. *Gynecol Oncol*. 2015; 137(3):574-80. 30.
78. Duncan FE, Kimler BF, Briley SM. Combating radiation therapy-induced damage to the ovarian environment. *Future Oncol*. 2016;12(14):1687-90.
79. Kwik M, O'Neill A, Hamani Y, Chapman M, Chou D. Laparoscopic ovarian transposition with potential preservation of natural fertility. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(4):411-2.
80. Fujiwara K, Mohri H, Yoshida T, Yamauchi H, Kohno I. Subcutaneous transposition of the ovary following hysterectomy. *Int J Gynecol Obstet*. 1997;58(2):223-228.
81. Gareer W, Gad Z, Gareer H. Needle oophoropexy: a new simple technique for ovarian transposition prior to pelvic irradiation. *Surg Endosc*. 2011;25(7):2241-6.
82. Gubbala K, Laios A, Gallos I, Pathiraja P, Haldar K, Ind T. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2014;7:69.
83. Goodsell DS. The molecular perspective: Cisplatin. *Stem Cells*. 2006 Mar; 24(3):514-5.
84. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2014;740:364-78.
85. Canetta R, Rozenzweig M, Carter SK. Carboplatin: the clinical spectrum to date. *Cancer Treat Rev*. 1985 Sep;12 Suppl A:125-36.

86. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(15):3113–3119.
87. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4649–4655.
88. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nature reviews. Drug discovery*. 2004;3(5):391–400.
89. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734-43.
90. Slater J. *From X-Rays to Ion Beams: A Short History of Radiation Therapy*. *Ion Beam Therapy: Fundamentals, Technology, Clinical Applications, Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering* 2012;320:3-642.
91. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 169–176.
92. Delgado G, Bundy B, Zaino R et al. Prospective surgical- pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 352-7.
93. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606–1613.
94. Schlegel W, Bortfeld T, Grosu AL (Eds.). *New Technologies in Radiation Oncology*. New York, NY: Springer, 2006, 459 pages
95. Gunderson LL, Tepper JE. Chapter 15, Conformal therapy and intensity-modulated radiation therapy: treatment planning, treatment delivery, and clinical results. *Clinical radiation oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012 287–315.

96. Jeraj M, Robar V. Multileaf collimator in radiotherapy. *Radiol Oncol* 2004; 38(3): 235-40.
97. ICRU . ICRU report. Vol. 50. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy.
98. ICRU . ICRU Report. Vol. 62. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1999. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50)
99. Wagner A, Jhingran A, Gaffney D. Intensity modulated radiotherapy in gynecologic cancers: Hope, hype or hyperbole? *Gynecologic Oncology* 130 (2013) 229–236.
100. Wang-Chesebro A, Xia P, Coleman J, Akazawa C, Roach M. Intensity-modulated radiotherapy improves lymphnode coverage and dose to critical structures compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:654–62.
101. Nuyttens JJ, Roberson JM, Yan D, Matinez A. The influence of small bowel motion both a conventional field and intensity modulated radiation therapy (IMRT) for rectal cancer. *Cancer Radiother* 2004;8:297–304.
102. Wang X, Eisbruch A. IMRT for head and neck cancer: reducing xerostomia and dysphagia. *J Radiat Res.* 2016;57 Suppl 1(Suppl 1):i69-i75.
103. Mell LK, Mehrotra AK, Mundt AJ. Intensity-modulated radiation therapy use in the U.S., 2004. *Cancer* 2005;104(6):1296–303.
104. Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity-modulated radiotherapy current status and issues of interest. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51: 880–914.
105. Garibaldi C, Jerezek-Fossa BA, Marvaso G, et al. Recent advances in radiation oncology. *Ecancermedalscience.* 2017;11:785.
106. White P, Chan KC, Cheng KW, Chan KY, Chau MC. Volumetric intensity-modulated arc therapy vs conventional intensity-modulated radiation therapy in nasopharyngeal carcinoma: a dosimetric study. *J Radiat Res.* 2012;54(3):532-45.
107. Cihoric N, Tapia C, Krüger K, Aebersold DM, Klaeser B, Lössl K. IMRT with ¹⁸F-FDG-PET/CT based simultaneous integrated boost for treatment of nodal positive cervical cancer. *Radiat Oncol.* 2014;9:83.

108. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT): Contents, Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, Volume 10, Issue 1, 1 April 2010, Pages NP
109. Kry SF, Salehpour M, Followill DS, Stovall M, Kuban DA, White RA, et al. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physic* 2005;62(4):1195–203.
110. Wang X, Yu M, Wang J, et al. An assessment of interfractional bladder, rectum and vagina motion in postoperative cervical cancer based on daily cone-beam computed tomography. *Mol Clin Oncol*. 2015;4(2):271-277.
111. Ting JY, Davis LW. Dose verification for patients undergoing IMRT. *Med Dosim*. 2001 Summer;26(2):205-13.
112. Skowronek J. Current status of brachytherapy in cancer treatment - short overview. *J Contemp Brachytherapy*. 2017;9(6):581-589.
113. Williamson JF, Brenner DJ, Physics and biology of brachytherapy. In: Haplerin EC, Perez CA, Brady LW et al., eds. *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004:423-475.
114. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy - 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radio. *Radiother Oncol*. 2006;78:67–77.
115. International Commission on Radiation Units and Measurements. Bethesda: 2013. ICRU report 89. Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix.
116. Mittal K, Kaushal V. Complications of radiation therapy in carcinoma cervix. *International Journal of Applied Research* 2015; 1(10): 720-731.
117. Magrina JF, Goodrich MA, Weaver AL. Modified radical hysterectomy: morbidity and mortality. *Gynecol Oncol*. 1995; 59:277-82.
118. Mass CP, Trimpos JP. Nerve sparing radical hysterectomy: latest developments and historical perspective. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. 2003;48:271–279.

119. Rob L, Halaska M, Robova H. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol*. 2010 Mar;11(3):292-301.
120. Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Tanaka M, Kashimura M. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix—clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16:294-97. 12.
121. Ferrero VT, Martínez FJ, Maciá RC. Evaluation of toxicity of surgery and/or chemoirradiation treatment of uterine cervix cancer. *Clinical and Translational Oncology* 2009; 11:109-13.
122. Abrão FS, Breitbarg RC, Oliveira AT, Vasconcelos FA. Complications of surgical treatment of cervical carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 1997.30(1): 29-33.
123. Cox J, Stetz JA, Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1995; 31(5):1341 – 1346.
124. Barnett GC, West CM, Dunning AM, Elliott RM, Coles CE, Pharoah PD, Burnet NG. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(2):134-42.
125. Hafiz A, Abbasi AN, Ali N, Khan KA, Qureshi BM. Frequency and Severity of Acute Toxicity of Pelvic Radiotherapy for Gynecological Cancer. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015;25(11):802-6.
126. Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5(1):15-29.
127. Khalid U, McGough C, Hackett C, Blake P, Harrington K, Khoo V, et al. A modified inflammatory bowel disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are more sensitive measures of acute gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy than RTOG grading. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64: 1432–1441
128. Theis VS, Sripadam R, Ramani V, Lal S. Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010; 2(1):70-83.
129. Wong M, Lim J, Ho K, Ooi B, Tang C, Eu K. Radiation proctitis: a decade's experience. *Singapore Med J* 2010;51: 315–319.
130. Kennedy G., Heise C. Radiation colitis and proctitis. *Clin Colon Rectal Surg* 2005; 20: 64–72.

131. Crew JP, Jephcott CR, Reynard JM. Radiation-induced haemorrhagic cystitis. *Eur Urol.* 2001;40:111–123.
132. Martinez DR, Ercole CE, Lopez JG, Parker J, Hall MK. A Novel Approach for the Treatment of Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis with the GreenLight™ XPS Laser. *Int Braz J Urol.* 2015;41(3):584-7.
133. Mauch P, Constine L, Greenberger J, Knospe W, Sullivan J, Liesveld JL, Deeg HJ. Hematopoietic stem cell compartment: acute and late effects of radiation therapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar 30; 31(5):1319-39.
134. Mell LK, Kochanski JD, Roeske JC et al. Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:1356–65.
135. Albuquerque K, Giangreco D, Morrison C et al. Radiation-related predictors of hematologic toxicity after concurrent chemoradiation for cervical cancer and implications for bone marrow-sparing pelvic IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1043–7.
136. Vistad I, Kristensen GB, Fossa SD, Dahl AA, Morkrid L. Intestinal malabsorption in long-term survivors of cervical cancer treated with radio-therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(4):1141–1147.
137. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1213–1236.
138. Bennett M., Feldmeier J., Hampson N., Smee R., Milross C. (2012) Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 5: CD005005.
139. Chong KT, Hampson NB, Corman JM. Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Urology.* 2005;65:649–653.
140. Corman JM, McClure D, Pritchett R, Kozlowski P, Hampson NB. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen. *J Urol.* 2003;169(6):2200-2.
141. Grigsby PW, Russell A, Bruner D. Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31:1281-99.
142. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(1):109-22.

143. Lawrence B, Marks L, Yorke E, Jackson A et al. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic 2010;76(3),Supplement, S10–S19.
144. Andreassen CN. Can. risk of radiotherapy-induced normal tissue complications be predicted from genetic profiles? *Acta Oncol.* 2005; 44:801–815.
145. Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nature Rev. Cancer.* 2006; 6:702–713.
146. Turesson I, Nyman J, Holmberg E, Oden A. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 36:1065–1075.
147. Small W, Mell LK, Anderson P, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;71(2):428-34.
148. Weiss E, Wijesooriya K, Ramakrishnan V, Keall PJ. Comparison of intensity-modulated radiotherapy planning based on manual and automatically generated contours using deformable image registration in four-dimensional computed tomography of lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:572–81.
149. Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1117-23.
150. Tomasevic A, Plesinac-Karapandzic V, Stojanovic-Rundic S et al. Vaginal packing volume impact on dose parameters during radiography and computed tomography based postoperative brachytherapy of cervical carcinoma. *JBUON* 2017; 22(6): 1509-1516.
151. Folkert MR, Shih KK, Abu-Rustum NR, Jewell E, Kollmeier MA, Makker V, et al. Postoperative pelvic intensity-modulated radiotherapy and concurrent chemotherapy in intermediate- and high-risk cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128(2):288–93.
152. Yang R, Xu S, Jiang W, Wang J, Xie C. Dosimetric comparison of postoperative whole pelvic radiotherapy for endometrial cancer using three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and helical tomotherapy. *Acta Oncol* 2010;49(2):230-6.
153. Naik A, Gurjar OP, Bagdare P et al. Dosimetric comparison between intensity modulated radiotherapy and three dimensional conformal radiotherapy planning in patients with locally advanced cervical carcinoma. *Int J Radiat Res* 2016;14(3):189-196.

154. Lv Y, Wang F, Yang L, Sun G. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy provides effective dosimetric outcomes for cervical cancer treatment with lower toxicities. *Cancer/Radiothérapie* 2014; 18(8):745-752.
155. Roeske J, Lujan A, Rotmensch J, Waggoner S, Yamada D, Mundt A. Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 48, No. 5, pp. 1613–1621, 2000.
156. Portelance L, Chao K, Grigsby P, Bennet H, Low D. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 261–266.
157. Isohashi F, Mabuchi S, Yoshioka Y, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy with concurrent nedaplatin-based chemotherapy after radical hysterectomy for uterine cervical cancer: comparison of outcomes, complications, and dose-volume histogram parameters. *Radiation Oncology* 2015; 10:180.
158. Chopra S, Dora T, Chinnachamy AN et al. Predictors of grade 3 or higher late bowel toxicity in patients undergoing pelvic radiation for cervical cancer: results from a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:630–5.
159. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Fleming G et al. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52:1330-37.
160. Barillot I, Tavernier E, Peignaux K et al. Phase II trial Impact of post operative intensity modulated radiotherapy on acute gastro-intestinal toxicity for patients with endometrial cancer: Results of the phase II RTCMIENDOMETRE French multicentre trial. *Radiotherapy and Oncology* 2014; 111:138-143.
161. Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC. Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(5):1354–60.
162. Cordoba A, Nickers P, Tresch E et al. Safety of adjuvant intensity-modulated postoperative radiation therapy in endometrial cancer: Clinical data and dosimetric parameters according to the International Commission on Radiation Units (ICRU) 83 report. *Reports of practical oncology and radiotherapy* 2015; 20:385–392.

163. Chen MF, Tseng CJ, Tseng CC, Kuo YC, Yu CY, Chen WC. Clinical outcome in posthysterectomy cervical cancer patients treated with concurrent Cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy: comparison with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(5):1438-1444.
164. Heron D, Gerszten K, Selvaraj RN et al. Conventional 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose–volume histograms. *Gynecologic Oncology* 2003; 91(1):39-45.
165. Simpson DR, Song WY, Moiseenko V, et al. Normal tissue complication probability analysis of acute gastrointestinal toxicity in cervical cancer patients undergoing intensity modulated radiation therapy and concurrent cisplatin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):e81–6.
166. Hui B, Zhang Y, Shi F, et al. Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in cervical cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9):1648-52.
167. Klopp AH, Moughan J, Portelance L et al. Hematologic toxicity in RTOG 0418: a phase II study of post-operative IMRT for gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86(1):83-90.
168. Lujan AE, Mundt AJ, Yamada SD, Rotmensch J, Roeske JC. Intensity-modulated radiotherapy as a means of reducing dose to bone marrow in gynecologic patients receiving whole pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Oct 1;57(2):516–21.
169. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18(8): 1606–13.
170. Dueñas-González A, Cetina-Perez L, Lopez-Graniel C et al. Pathologic response and toxicity assessment of chemoradiotherapy with cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in cervical cancer: a randomized Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(3): 817–23.
171. Brixey CJ, Roeske JC, Lujan AE, Yamada SD, Rotmensch J, Mundt AJ. Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(5): 1388–96.
172. Mell LK, Sirák I, Wei L et al. Bone Marrow-sparing Intensity modulated Radiation Therapy With Concurrent Cisplatin For Stage IB-IVA Cervical Cancer: An International Multicenter Phase II Clinical Trial (INTERTECC-2). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97(3): 536–45.

173. Lewis S, Chopra S, Naga P et al. Acute hematological toxicity during post-operative bowel sparing image-guided intensity modulated radiation with concurrent cisplatin. *Br J Radiol* 2018; 91(1092):20180005
174. Mell LK, Kochanski JD, Roeske JC et al. Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(5): 1356–65.
175. Mahantshetty U, Krishnatry R, Chaudhari S et al. Comparison of 2 contouring methods of bone marrow on CT and correlation with hematological toxicities in non-bone marrow-sparing pelvic intensity-modulated radiotherapy with concurrent cisplatin for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22 (8): 1427–34.
176. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(1):83-8.
177. Portelance L, Moughan J, Jhingran A, Miller BE, Salehpour MR, D'Souza D, et al. A phase II multi-institutional study of postoperative pelvic intensity modulated radiation therapy (IMRT) with weekly cisplatin in patients with cervical carcinoma: two year efficacy results of RTOG 0418. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(2):S3.
178. Safwat A, Bentzen S, Turesson I, Hendry J. Deterministic rather than stochastic factors explain most of the variation in the expression of skin telangiectasia after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(1):198-204.
179. West CM, Barnett GC. Genetics and genomics of radiotherapy toxicity: towards prediction. *Genome Med* 2011;3(8):52.
180. Ballivy O, Parker W, Vuong T, Shenouda G, Patrocinio H. Impact of geometric uncertainties on dose distribution during intensity modulated radiotherapy of head-and-neck cancer: the need for a planning target volume and a planning organ-at-risk volume. *Curr Oncol* 2006; 13(3): 108–115.

Biografija

Doktor Dragoslava Marjanović, rođena 16.05.1982. godine u Apatinu, gde je završila osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala 2001. godine i diplomirala 2007. godine sa prosečnom ocenom 9.49.

Od novembra 2008. godine zaposlena na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, a kao specijalista radijacione onkologije od 2015. godine, na odeljenju radioterapije tumora ginekološke regije.

Završila specijalističke akademske studije iz oblasti Kardiologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu jula 2010. godine.

Doktorske studije iz oblasti Radiologije i nuklearne medicine upisala 2011.godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, pod mentorstvom Prof.dr Vesne Plešinac Karapandžić.

U toku profesionalne edukacije učestvovala u više kliničkih radionica, kao i više internacionalnih kurseva organizovanih od strane ESO i ESTRO organizacija.

Izrada doktorske teze pod nazivom “Povezanost akutnih uroloških i digestivnih komplikacija i doznih parametara konformalne i intenzitet-modulisane postoperativne radioterapije karcinoma grlića materice” odobrena je odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta od 2018. godine, a za mentora je imenovana Prof. dr Vesna Plešinac-Karapandžić.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a MARJANOVIĆ DRAGOSLAVA

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

POVEĆANOST AKTIVNIH UKLOPNIH I NISERIVNIH KOMPLIKACIJA I POTRNIH
PARAMETARA KONFORMANSA I INTENZITET- MODULIRANJE POSTOPERATIVNE RADIOT
KARCINOMA GLAVICA MATRICE

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 29.03.2019.

Marjanović D.

Prilog 2.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

POVEZANOST AKUTNIH UPLOVNIH I DIGESTIVNIH KOMPLIKACIJA I DRŽAVIA
PRAKTIKUM KONFORMANCIJE I KONTAKTNI-MODULISANE POSTOPERATIVNE RADIOTERAPIJE
KARCINOMA GRUDIČA MATERNICE

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 29.03.2019.

Marija Vukobrat J.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora MARJANOVIĆ DRAGOSLAVA

Broj upisa _____

Studijski program RADIOLOGIJA I NUKLEARNA MEDICINA

Naslov rada POVEZANOST AKUTNIH KROVAŠKIH (MIGROVNIH) KOMPLIKACIJA I DOZNIH
PARAMETRA KONFORMACIJE I INZENTITET-MODULISANE POSTOPERATIVNE RADIOTE

Mentor KRESKOVAT GELICIA ALBICE

Potpisani MARJANOVIĆ DRAGO SLAVA

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 29.03.2019.

Dragoslav M.

Prilog 3.