

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.04.2019. godine, broj 9700/03, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Povezanost akutnih uroloških i digestivnih komplikacija i doznih parametara konformalne i intenzitet-modulisane postoperativne radioterapije karcinoma grlića materice“**

kandidata dr Dragoslave Marjanović, zaposlene na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Vesna Plešinac Karapandžić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Marina Nikitović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Suzana Stojanović Rundić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Srđan Đurđević, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

## IZVEŠTAJ

### **A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Dragoslave Marjanović napisana je na ukupno 106 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 14 tabela, dva grafikona i 21 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji.

U **uvodu** je uz anatomiju unutrašnjih ženskih genitalnih organa prikazana histopatološka klasifikacija karcinoma grlića materice i objašnjena patogeneza skvamocelularnog karcinoma cerviksa. Posebno je opisana epidemiologija i etiologija cervikalnog karcinoma sa posebnim osvrtom na prevenciju bolesti. Nakon opisane

simptomatologije karcinoma grlića materice, prikazane su dijagnostičke procedure potrebne za adekvatno stažiranje bolesti i odluke o lečenju.

Terapijski pristup je prikazan po stadijumima oboljenja. Hirurško lečenje i primena hemoterapije i imunoterapije u lečenju karcinoma cerviksa opisani su posebno.

Na adekvatan način je u potpunosti opisano lečenje karcinoma cerviksa primenom radioterapije, uključujući eksternu radioterapiju i brahiterapiju. U okviru eksterne radioterapije detaljno su opisane savremene radioterapijske tehnike, 3D konformalna radioterapija (3DCRT) i intenzitetom-modulisana radioterapija (IMRT). Obzirom na visoke stope preživljavanja kod ranih stadijuma bolesti, kvalitet života je veoma važan kod ovih pacijentkinja. Jasno je apostrofirao značaj primene modernih radioterapijskih tehnika u smanjenju postiradijacionih komplikacija i poboljšanju kvaliteta života lečenih pacijentkinja.

Takođe su detaljno predstavljene komplikacije povezane sa sprovedenim hirurškim i radioterapijskim lečenjem. U okviru komplikacija povezanih sa primenom radioterapije opisane su akutne i hronične komplikacije, a potom dozno –volumna razmatranja za predikciju nastanka komplikacija, sa posebnim osvrtom na radiosenzitivnost.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od poređenja dozno-volumnih parametara intenzitetom-modulisane radioterapije i 3D konformalne radioterapije karcinoma grlića materice, potom poređenje učestalosti i gradusa akutnih uroloških, digestivnih i hematoloških komplikacija pacijentkinja lečenih ovim radioterapijskim tehnikama, kao i procena uticaja dozno-volumnih parametara intenzitetom-modulisane radioterapije i 3D konformalne radioterapije karcinoma grlića materice na pojavu akutnih uroloških, digestivnih i hematoloških komplikacija.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj studiji koja je sprovedena na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu. Detaljno je opisana primena modernih radioterapijskih tehnika, 3D konformalne tehnike i intenzitetom-modulisane radioterapije, sa prikazom svih koraka radioterapijskog procesa: od CT skeniranja pacijenta kao pripreme, preko delineacije ciljnih volumena i organa od rizika prema preporučenim protokolima. Posebno je opisano planiranje radioterapije sa evaluacijom radioterapijskih planova. Opisani su dozno-volumni parametri koji su korišćeni u analizi, i navedeni korišćeni RTOG/EORTC kriterijumi za klasifikaciju akutnih komplikacija. Ova studija je

sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 180 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Istraživanje je obuhvatilo 95 pacijentkinja lečenih postoperativnom zračnom terapijom, podeljenih u dve grupe prema tipu primenjene eksterne radioterapije (45 pacijentkinja sa IMRT, 50 pacijentkinja sa 3DCRT). Kod svih pacijentkinja je primenjena brahiterapija, a neke od njih su prema protokolu imale i konkomitantnu hemoterapiju Cisplatinom.

Učinjena je dozimetrijska analiza 3D konformalnih i IMRT planova, sa aspekta pokrivenosti ciljnog volumena i poređenje dozno-volumnih parametara za organe od rizika.

Dozimetrijskim poređenjem pokazana je adekvatna pokrivenost ciljnog volumena primenom obe radioterapijske tehnike, sa nešto boljim rezultatima za 3DCRT planove (99.27% vs 99.90%). IMRT planovi su pokazali bolju konformalnost u odnosu na 3D konformalne planove, sa boljim vrednostima indeksa konformalnosti i indeksa homogenosti, i višim maksimalnim dozama. Kod IMRT planova nađen je veći volumen zdravih tkiva koji primaju dozu od 20 Gy, u odnosu na 3DCRT planove.

Poređenje dozno-volumnih parametara rađeno je za sve organe od rizika kod postoperativne radioterapije kod karcinoma grlića materice (mokraćna bešika, rektum, creva i koštana srž). Pokazana je statistički značajna razlika između IMRT i 3DCRT planova za volumene mokraćne bešike, rektuma i creva koji primaju visoke doze, sa boljom poštedom ovih organa kod IMRT tehnike. Benefit IMRT tehnike pokazan je za sve nivoe doze kod koštane srži.

Nakon dozimetrijske analize radioterapijskih planova, načinjena je analiza učestalosti i gradusa akutnih uroloških, digestivnih i hematoloških komplikacija kod pacijentkinja lečenih

IMRT i 3DCRT tehnikama. Pacijentkinje kod kojih je primenjena IMRT modalitet imale su manju ukupnu akutnu toksičnost, akutnu genitourinarnu toksičnost, anemiju i neutropeniju. Nije pronađena razlika za akutnu gastrointestinalnu toksičnost. Analizom akutnih komplikacija po gradusima, pacijentkinje lečene IMRT tehnikom u odnosu na 3DCRT lečene pacijentkinje, imale su manje gradus 1 uroloških komplikacija i gradus 1 neutropenije. 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.

Pacijentkinje koje su primale konkomitantnu hemoterapiju, u odnosu na one bez HT imale su veću ukupnu akutnu toksičnost i veću akutnu hematološku toksičnost. Pacijentkinje sa 3 i više ciklusa hemoterapije imale su značajno više hematoloških komplikacija.

Kada je poređena toksičnost unutar grupa, prema radioterapijskoj tehnici i primeni hemoterapije, pokazana je veća toksičnost u radioterapijskim grupama sa konkomitantnom hemoterapijom nezavisno od primenjene radioterapijske tehnike.

Analiza uticaja dozimetrijskih parametara na akutnu toksičnost pokazala je da pacijentkinje u IMRT grupi sa nižim vrednostima V45 mokraćne bešike imaju manju genitourinarnu toksičnost. Slični rezultati nađeni su i za dozimetrijske parametre koštane srži i hematološku toksičnost. Uticaj dozimetrijskih parametara za creva na gastrointestinalnu toksičnost nije nađen. Nije nađen ni statistički značajan uticaj dozimetrijskih parametara na akutnu toksičnost u 3DCRT grupi.

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Istraživanje sprovedeno u okviru ove studije predstavlja prve rezultate implementacije IMRT tehnike zračenja u postoperativnom lečenju karcinoma grlića materice na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, kao i jedno od prvih iskustava sa primenom ove tehnike u Srbiji.

Rezultati studije su pokazali da je adekvatna pokrivenost ciljnog volumena preporučenom dozom postignuta u obe radioterapijske tehnike. IMRT planovi su pokazali bolju konformalnost, predstavljeno boljim vrednostima indeksa konformalnosti i indeksa homogenosti, što je u saglasnosti sa drugim studijama (Yang i sar., 2010; Naik i sar., 2016).

Maksimum doze, prezentovan kroz parametre  $D_2$  i  $PTV_{105}$  bio je viši kod IMRT planova, slično i u drugim originalnim studijama (Lv i sar.,2014; Naik i sar.,2016).

U ovom istraživanju pronađeno je da kod IMRT tehnike veći volumen zdravih tkiva prima dozu od 20 Gy, što je slično rezultatima Yanga i sar.,2010. 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.

Prednost IMRT tehnike u odnosu na 3DCRT u poštediti organa od rizika pokazana je na visokim dozama. Statistički značajna razlika je utvrđena za vrednosti  $V_{45}$  mokraćne bešike i  $V_{40}$ ,  $V_{45}$  rektuma, kao i srednje doze na rektum, što je saglasno sa studijom Lv i sar.,2014 . Slične rezultate pokazali su i drugi autori (Roeske i sar.,2000; Portelance i sar.,2001).

U ovoj studiji dozimetrijski podaci za creva pokazuju prednost IMRT tehnike u odnosu na 3DCRT za  $V_{45}$ , dok su vrednosti  $V_{10}$ ,  $V_{20}$  i  $V_{30}$  bile više u IMRT planovima, što je donekle u saglasnosti sa studijom Isohashi i sar.,2015. Veće vrednosti nekih dozimetrijskih parametara u ovoj studiji mogu se objasniti činjenicom da su na početku primene IMRT-a, shodno pristupačnim protokolima, određena manje striktna dozno-volumna ograničenja za IMRT planiranje. U daljoj primeni tehnike potrebna je korekcija protokola, uz uvođenje strožijih kriterijuma za radioterapijsko planiranje.

Tokom sprovođenja radioterapije pacijentkinje su jednom nedeljno kontrolisane zbog pojave akutne genitourinarne, gastrointestinalne i hematološke toksičnosti. Pacijentkinje lečene 3DCRT tehnikom imale su veći ukupnu akutnu toksičnost i akutnu genitourinarnu toksičnost u poređenju sa IMRT grupom. Mnogi autori su takođe u svojim istraživanjima potvrdili smanjenje akutne toksičnosti kod IMRT lečenih pacijentkinja (Mundt i sar.,2002; Cordoba i sar., 2015; Chen i sar.,2007).

Analiza uticaja dozimetrijskih parametara na akutnu toksičnost pokazala je statistički značajnu povezanost niže vrednosti  $V_{45}$  mokraćne bešike i niže toksičnosti genitourinarnog trakta u IMRT grupi pacijentkinja, što je u saglasnosti sa rezultatima drugih istraživača (Naik i sar.,2016; Heron i sar.,2003).

Dozimetrijski podaci za koštanu srž u ovoj studiji pokazuju da su primenom IMRT planiranja postignute niže vrednosti za srednju dozu i sve doze iznad 20 Gy, što govori u prilog postignute poštediti koštane srži. Ovi rezultati su u saglasnosti sa rezultatima prethodnih studija (Hui i sar.,2014; Klopp i sar.,2013; Mell i sar., 2017; Lujan i sar.,2003).

U ovom istraživanju više pacijentkinja tretiranih 3DCRT tehnikom imalo je hematološku toksičnost u poređenju sa IMRT grupom, a pacijentkinje sa kombinovanim hemo-radioterapijskim tretmanom imale su statistički značajno veću ukupnu toksičnost i akutnu hematološku toksičnost, nezavisno od primenjene kompleksne radioterapijske tehnike, što je u saglasnosti sa nalazima drugih istraživača (Peters i sar.,2000; Duenas -Gonzalez i sar.,2005).

U ovom istraživanju je pokazano da IMRT metoda sa poštedom koštane srži (pelvic bone marrow sparing) rezultira klinički značajnim smanjenjem hematološke toksičnosti, slično kao i drugim studijama (Mundt i sar.,2003, Brixey i sar., 2002).

U rezultatima ove studije pokazan je statistički značajan uticaj dozimetrijskih parametara koštane srži na hematološku toksičnost, gde su pacijentkinje tretirane IMRT tehnikom imale niže vrednosti V20-V45 za koštanu srž i nižu hematološku toksičnost. Slične rezultate pokazala je studija Hui i saradnika, 2014.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

1. *Dragoslava Marjanović, Vesna Plešinac Karapandžić. Intenzitetom modulisana radioterapija u postoperativnom lečenju karcinoma grlića materice. Medicinski podmladak.*
2. *Dragoslava Marjanović, Vesna Plešinac Karapandžić, Suzana Stojanović Rundić, Aleksandar Tomašević, Milan Sarić, Ivana Mišković, Borko Nidžović, Mirjana Miković, Predrag Petrašinović. Implementation of intensity-modulated radiotherapy and comparation with three-dimensional conformal radiotherapy in postoperative cervical cancer treatment. JBUON*
3. *Dragoslava Marjanović, Vesna Plešinac Karapandžić, Suzana Stojanović Rundić, Aleksandar Tomašević, Milan Sarić, Ivana Mišković, Borko Nidžović, Predrag Petrašinović. Acute toxicity in cervical cancer postoperative intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy: contribution of concomitant chemotherapy. JBUON*

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Povezanost akutnih uroloških i digestivnih komplikacija i doznih parametara konformalne i intenzitet-modulisane postoperativne radioterapije karcinoma grlića materice“ dr Dragoslave Marjanović, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u primeni moderne radioterapijske tehnike, intenzitet-modulisane radioterapije u postoperativnom lečenju pacijentkinja sa karcinomom grlića materice. Podaci

dobijeni u ovoj studiji pokazali su uspešnu implementaciju IMRT tehnike zračenja. Pokazano je da je intenzitetom- modulirana radioterapija visoko konformalna tehnika, povezana sa boljim dozimetrijskim parametrima za organe od rizika, uz adekvatnu pokrivenost ciljnog volumena. Kod pacijentkinja tretiranih IMRT tehnikom zračenja nađena je manja ukupna, genitourinarna i hematološka akutna toksičnost. 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 kvalitetniji život pacijentkinja, posebno važno u ovoj grupi pacijentkinja sa dobrom prognozom i dugoročnim preživljavanjem.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Dragoslave Marjanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 09.05.2019.

Članovi Komisije:

Prof. dr Marina Nikitović

\_\_\_\_\_

Doc. dr Suzana Stojanović Rundić

\_\_\_\_\_

Prof. Dr Srđan Đurđević

\_\_\_\_\_

Mentor:

Prof. dr Vesna Plešinac Karapandžić

\_\_\_\_\_