

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИЕМАНО:		18. 02. 2021	
Број:	Број:	Датум:	Вредност:
05	9745		

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 10.12.2020. године, одлуком број IV-03-918/22, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Фактори ризика за настанак акутне токсичности код оболелих од карцинома грлића материце лечених истовременом хемио и радиотерапијом**“ кандидата др Марије Живковић Радојевић, у следећем саставу:

1. **Проф. др Јанко Ђурић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;
2. **Проф. др Маријана Станојевић Пирковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија, члан;
3. **Проф. др Јовица Шапоњски**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Радиологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Марије Живковић Радојевић и подноси Наставно научној већи следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата др Марије Живковић Радојевић под називом „Фактори ризика за настанак акутне токсичности код оболелих од карцинома грлића материце лечених истовременом хемио и радиотерапијом“ урађена под менторством проф. др Марка Фолића, редовног професора Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, представља оригиналну научну студију која се бавила испитивањем чинилаца који потенцијално могу допринети настанку акутне токсичности код оболелих од карцинома грлића материце лечених истовременом применом хемио и радиотерапије.

Карцином грлића материце представља глобални и веома озбиљан проблем савременог друштва и актуелно се налази на забрињавајућем четвртом месту у погледу учесталости тумора код припадница женског пола. Током првих 6 месеци од тренутка постављања дијагнозе, 53% болесница подвргава се лечењу радиотерапијом. Златни стандард у лечењу локално одмаклог карцинома грлића материце предствља примена истовремене хемио и радиотерапије. Међутим, током третмана, до 84% болесница може, пак, развити различите видове манифестација акутне радијационе токсичности (АРТ). Мада су радиотерапијска техника, индивидуалне особине, присуство коморбидитета, генетски аспекти, као и други терапијски модалитети већ знани чиниоци који могу допринети порасту ризика за развој АРТ, допринос овог истраживања може се огледати у детаљној анализи и утврђивању потенцијалног значаја до данас недовољно истраженог утицаја примене индивидуалне медикаментозне терапије болесница (инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима, β -блокатора), као и осталих чинилаца који интегришу анатомске и конституционе карактеристике болесница, али и значаја оних о чијем утицају на поменути исход, како у појединачном случају, тако и у комбинацији са другим потенцијалним предикторима, постоје неусаглашени подаци у литератури.

Истраживање је засновано на савременим научним сазнањима, методолошки је добро постављено и адекватно спроведено, а проистекли резултати ће свакако омогућити знатно прецизније и потпуније разумевање фактора повезаних са настанком акутне токсичности код оболелих од карцинома грлића материце лечених истовременом хемио и радиотерапијом.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом доступне литературе, прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*“ и „*KoBSON*“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*cervical cancer*“, „*acute toxicity*“, „*radiotherapy*“ и „*ACE inhibitors*“, утврђено је да до сада нису спроведене свеобухватне студије са истим дизајном и методолошким приступом. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Марије Живковић Радојевић под називом „Фактори ризика за настанак акутне токсичности код оболелих од карцинома грлића материце лечених истовременом хемио и радиотерапијом“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Марија Живковић Радојевић је рођена 06.04.1987. године у Крушевцу. Интергисане академске студије медицине на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу завршила је 2014. године, са просечном оценом 9,56. У току школске 2013/2014. године била је стипендиста Фонда за младе таленте Министарства за омладину и спорт. По дипломирању, завршила је и приправнички лекарски стаж и положила Стручни испит за доктора медицине пред испитном комисијом Министарства здравља Републике Србије. Докторске академске студије уписала је школске 2014/2015. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручије Клиничка и експериментална фармакологија.

Радила је као лекар волонтер на Одељењу радиотерапије у Центру за онкологију и радиологију Клиничког центра у Крагујевцу од маја 2015. године до јанура 2017. године, када је засновала радни однос на неодређено време на истом одељењу. Специјализацију из Радијационе онкологије уписала је у априлу 2017. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

Аутор је или коаутор у 17 научних и стручних радова објављених у целини у домаћим и интернационалним часописима. У својству предавача учествовала је на симпозијумима и конгресима посвећеним тематици у области онкологије и радиотерапије. Учесник је у реализацији јуниор пројекта под називом „Конструкција и развој Балканског упитника са превођењем и транскултуралном валидацијом QLQ CX24 упитника за мерење квалитета живота пацијенткиња са карциномом цервикса“.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

- 1) **Zivkovic Radojevic M**, Tomasevic A, Plesinac Karapandzic V, Milosavljevic N, Jankovic S, Folic M. Acute chemoradiotherapy toxicity in cervical cancer patients. *Open Medicine* 2020;15:822-32. **M23**
- 2) Popovic V, Milosavljevic N, **Zivkovic Radojevic M**, Vojinovic RH, Nedovic N, Mitrovic S, Nedovic J, Tomasevic A. Analysis of postoperative radiotherapy effects within risk groups in patients with FIGO I, II, and III endometrial cancer. *Indian J Cancer* 2019;56(4):341-7. **M23**
- 3) Jankovic SM, Antonijevic GV, Vasic IR, **Zivkovic-Radojevic MN**, Mirkovic SN, Nikolic BV, Opancina VD, Putnik SS, Radoicic LR, Raspopovic KM, Stanojevic DR, Teofilov SD, Tomasevic KV, Radonjic V. A rating instrument for fear of hospitalisation. *J Clin Nurs* 2018;27(7-8):1431-9. **M21**

2.4. Одлука о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија су идентични са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација др Марије Живковић Радојевић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви студије, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 118 страна и има 23 табеле, 11 графикана и 6 слика. Поглавље литература садржи 303 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидаткиња је на свеобухватан, јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу, изложила актуелна сазнања о патогенетским аспектима карцинома грлића материце, савременим ставовима за лечење карцинома грлића материце са посебним освртом на примену радиотерапијских модалитета лечења са истовременом применом хемиотерапије. Посебан акценат стављен је на досадашња сазнања из релевантне литературе о потенцијалним, предиспонирајућим факторима за развој акутне радијационе токсичности, уз додатно указивање и на проблематику ране идентификације пацијенткиња са карциномом грлића материце лечених истовременом хемио и радиотерапијом које су под ризиком за њен развој.

Циљеви и хипотезе истраживања су јасно изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Примарни циљ студије базирао се на утврђивању

фактора који су самостално, или у комбинацији са другим потенцијалним предикторима, у значајној корелацији са настанком акутне радијационе токсичности код оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце.

Материјал и методологија рада су истоветни са наведеним у пријави дисертације. Методологија рада је презентована прецизно и на одговарајући начин. Истраживање је дизајнирано као комбинација две „усађене“ студије типа „случај-контрола“ у оквиру кохорте пацијеткиња са дијагностикованим и патохистолошки верификованим локално одмаклим карциномом грлића материце лечених истовременом хемио и радиотерапијом, проспективно праћене у периоду од јануара 2017. године до септембра 2018. године. Прву кохорту пацијеткиња чиниле су 54 болеснице са локално одмаклим карциномом грлића материце, лечене 3D-CRT техником уз истовремену хемио и радиотерапију. Друга кохорта обухватила је 84 болеснице, лечене на идентичан начин, код којих је примењена 2D-RT техника. Истраживање је спроведено у Центру за онкологију и радиологију Клиничког центра Крагујевац уз сагласност Етичког одбора установе. Сам терапијски приступ спроведен је према важећим болничким протоколима и актуелним водичима добре клиничке праксе везаним за централну тематику овог истраживања. Примарни аспект анализе био је усмерен верификацију потенцијалних фактора ризика за настанак акутне хематолошке, гастроинтестиналне и генитоуринарне токсичности, верификоване применом релевантних критеријума односно скала.

Резултати истраживања су систематично приказани и документовани у табелама (23), графиконима (11) и сликама (6). У спроведеном истраживању, детаљна анализа потенцијалних фактора ризика за настанак АРТ у току лечења истовременом применом хемио и радиотерапије код болесница са локално одмаклим карциномом грлића материце из обе анализе показала је да на појаву АРТ највише утичу фактори који се односе на синхрону примену лекова из личне терапије, хемотерапија, фактори повезани са применом транскутане радиотерапије и брахитерапије, као и конституциони фактори. Показано је да су примена АСЕ инхибитора и запремина мокраћне бешике значајни чиниоци који могу да утичу на за развој АРТ, генерално, код болесница зрачених 3D-конформалном (3D-CRT) радиотерапијском техником. Код болесница лечених 2D-конвенционалном (2D-RT) техником, на појаву АРТ значајан утицај имају примена АСЕ инхибитора, индекс телесне масе (ВМІ) односно брахитерапијски доприноси доза на бешику и ректум.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно образложена и јасно продискутована повезаност сваког од испитиваних

фактора ризика са праћеним исходом од интереса. Добијени резултати упоређени су и са литературним подацима других аутора из ове области, уз истовремено указивање на разноликост светских ставова везаних за тематику спроведеног клиничког истраживања. Коментари резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их веома прегледним и разумљивим.

Коришћена литература је адекватна по обиму и садржају.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Марије Живковић Радојевић под називом „Фактори ризика за настанак акутне токсичности код оболелих од карцинома грлића материце лечених истовременом хемио и радиотерапијом“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми докторске дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Научни резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

- Примена АСЕ инхибитора, у уобичајеним односно индивидуално прилагођеним терапијским дозама, у току третмана хемио и радиотерапијом испољава радиопротективни ефекат, без обзира на то да ли је примењена 3D-CRT и 2D-RT радиотерапијска техника.
- Постоји значајна корелација између чинилаца удружених са конституционим карактеристикама болесница, као што су низак BMI и грацилна конституција, мањи пречници карлице, мања запремина карлице и телесна маса испод 60 kg и развоја АРТ код пацијенткиња оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце.
- Чиниоци као што су допринос дозе на бешику и допринос дозе на ректум у току брахитерапије значајно утичу на развој АРТ код пацијенткиња оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце.
- Запремина мокраћне бешике може се сматрати сигнификантним фактором који утиче на генерално испољавање АРТ.
- Појединачна доза цисплатина, као и број спроведених циклуса хемиопотенцијације цисплатином нису верификовани као фактори од значаја за развој АРТ.

2.6. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и важан допринос бољем познавању и разумевању утицаја фактора ризика за настанак акутне токсичности код

пацијенткиња оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце које се лече истовременом хемио и радиотерапијом. Адекватно познавање и сагледавање поменутих чинилаца може побољшати квалитет ране идентификације пацијенткиња са повишеним ризиком за настанак АРТ, а потом и хроничне радијационе токсичности, те омогућити индивидуализацију лечења и значајно утицати на избор најоптималнијег радиотерапијског режима и технике зрачења код оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце. Обзиром на високу преваленцију овог патофизиолошког модалитета, како у свету тако и код нас, добијени резултати могу бити од изузетног практичног значаја за онкологе у креирању стратегије примене превентивних и правовремених корективних мера за спречавање настанка акутне и последичне, знатно комплексне, хроничне токсичности, као и, генерално, утицати на подизање квалитета живота ових болесница.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације су објављени у међународном часопису индексираном на SCI листи (категорија M23).

- **Zivkovic Radojevic M, Tomasevic A, Plesinac Karapandzic V, Milosavljevic N, Jankovic S, Folic M. Acute chemoradiotherapy toxicity in cervical cancer patients. Open Medicine 2020;15:822-32. M23**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Марије Живковић Радојевић, под називом „**Фактори ризика за настанак акутне токсичности код оболелих од карцинома грлића материце лечених истовременом хемио и радиотерапијом**“ сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

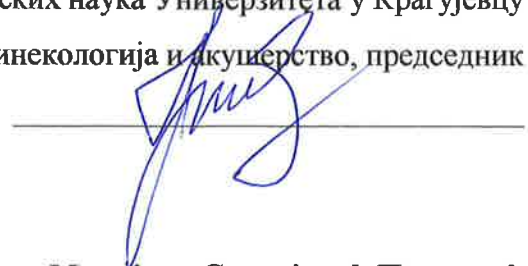
Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Марије Живковић Радојевић, урађена под менторством проф. др Марка Фолића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, представља оригинални научни допринос у потпунијем сагледавању узрочности развоја акутне токсичности код пацијенткиња оболелих од карцинома грлића материце које се лече истовременом хемио и радиотерапијом.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Фактори ризика за настанак акутне токсичности код оболелих од карцинома грлића материце лечених истовременом хемио и радиотерапијом**“ кандидата др Марије Живковић Радојевић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

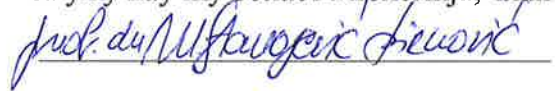
Проф. др Јанко Ђурић

Редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник



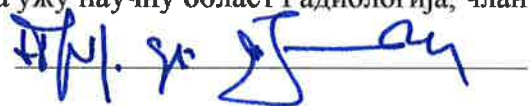
Проф. др Маријана Станојевић Пирковић

Ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
за ужу научну област Биохемија, члан



Проф. др Јовица Шапоњски

Ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду
за ужу научну област Радиологија, члан



У Крагујевцу,

28.12.2020. године