

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Наставно-научног већа:

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, број 01-7479/3-11 од 10. 10. 2012. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата, мр сци. мед. др Јасмине Недовић, интернисте-онколога, под називом:

„Ефикасност и безбедност моно терапије и комбиноване терапије цисплатином и радиотерапијом код болесника са локално одмаклим карциномом грлића материце“

Чланови комисије су:

- 1. Проф. др Јанко Ђурић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство - председник,
- 2. Проф. др Зоран Протрка**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство - члан,
- 3. НС Синиша Радуловић**, научни саветник Института за онкологију и радиологију Србије у Београду за ужу научну област експериментална онкологија - члан.

На основу увида у приложену документацију, комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат мр сци. мед. др Јасмина Недовић, интерниста-онколог, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета Медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата:

Др Јасмина Недовић је рођена 29. 06. 1962. године у Тополи. Основну школу је завршила у Наталинцима, а Гимназију у Тополи као носилац Аласове дипломе. Медицински факултет у Београду - одељење у Крагујевцу је уписала 1980. Године, а завршила јануара 1986. године са просечном оценом 8,25. Лекарски стаж је обавила у Дому здравља Топола, а јула 1987. године положила стручни испит. Од 1987. до 1990. Године је радила као лекар у Дому здравља Топола. Од маја 1990. Године је

запослена у КБЦ Крагујевац, као лекар на специјализацији. Специјалистички испит из Интерне медицине је положила у Универзитету у Београду 1996. Године, од када ради као интерниста Центра за онкологију.

Последипломске студије је уписала 1991. године у Медицинском факултету у Београду. Магистарску тезу под називом: „Компаративна анализа конзервативног и оперативног начина лечења одмаклих оваријалних карцинома“ одбранила је 2007. године у Медицинском факултету у Крагујевцу. Ужу специјализацију из Онкологије завршила је у Универзитету у Београду 2011. године са одличном оценом. Тренутно ради у Центру за Онкологију КЦ Крагујевац, као интерниста - онколог. Похађала је курсеве и континуиране едукације у земљи и иностранству из области клиничке онкологије. Члан је домаћих и међународних организација (УМОС, УГОС, ЕСМО, АСКО). Главни је истраживач многих мултицентричних клиничких студија везаних за област карцинома дојке и гинеколошких карцинома.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе:

Наслов: „Ефикасност и безбедност моно терапије и комбиноване терапије цисплатином и радиотерапијом код болесника са локално одмаклим карциномом грлића материце.“

Предмет: Предмет ове опсервационе ретроспективне кохортне студије је класификовање болесника са локално одмаклим карциномом грлића материце према клиничко-патолошким прогностичким факторима, који ће одређивати недељни моноцисплатински, или тронедељни комбиновани цисплатински режим уз радиотерапију.

Хипотезе:

1. Постоји статистички значајно веће присуство акутних компликација код пацијенткиња са тронедељним цисплатинским хемотерапијским режимом уз радиотерапију (експериментална група), код свих стадијума болести, у односу на пацијенткиње са недељним моноцисплатинским режимом уз радиотерапију (контролна група), али те компликације не утичу на укупну дужину трајања третмана.
2. Постоји статистички значајно веће присуство хроничних компликација код пацијенткиња експерименталне групе, у односу на контролну групу и ове компликације утичу на клинички исход третмана.
3. Нема статистички значајне разлике између експерименталне и контролне групе пацијенткиња код стадијума (FIGO) IIb и IIIa у односу на: време до појаве локалне прогресије, време до појаве удаљених метастаза, захваћеност парааорталних лимфних жлезда, укупно преживљавање као и петогодишње преживљавање.
4. Постоји статистички значајна разлика између експерименталне и контролне групе код стадијума IIIb и IVa у односу на: време до појаве локалне прогресије, време до појаве удаљених метастаза, захваћеност парааорталних лимфних жлезда, укупно преживљавање као и петогодишње преживљавање.
5. Постоји статистички значајна разлика у ефекту оба терапијска принципа унутар сваког FIGO стадијума болести у односу на предтерапијске чиниоце: опште стање пацијенткиња, године живота, дијаметар тумора, хистолошки градус, присуство анамије пре започињања лечења.

2.3. Подобност кандидата:

Кандидат је објавио један стручни рад у целини у међународном часопису у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске дисертације:

1. Nedovic J, Protrka Z, Ninković S, Mitrović S, Vojinović R, Glišić J, Marković-Filipović B, Milošević B, Peulić M, Cvetković A. Cisplatin monotherapy with concurrent radiotherapy versus combination of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy with concurrent radiotherapy in patients with locoregionally advanced cervical carcinoma. J BUON 2012; 17(1). (M23-3 бода)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања:

Карцином грлића материце је други по учесталости карцином у женској популацији, од кога годишње умре око 275.000 жена. У Србији годишње оболи 1.380, а умре 720 жена. У земљама где је добро организован скрининг за рано откривање рака грлића материце ово је генерално излечива болест. Терапијски проблем представља и даље локално узнапредовала болест, због склоности ка рецидивима након радио-хемиотерапије.

Резултати студија које су испитивале прогностичке факторе локално одмаклих карцинома грлића материце упућују на то да неки од ових фактора независно од третмана утичу на укупно преживљавање, као и на време до прогресије, а то су: ФИГО стадијум болести, величина тумора пре започињања лечења, хистолошки градус тумора, године живота и опште стање пацијенткиње пре започињања лечења. Као један од најзначајнијих фактора се спомиње и трајање зрачног третмана које не би требало да буде дуже од 8 недеља, што условљава лошију прогнозу у времену до прогресије (HR- 1,98; 95% CI 1,16-3,38; p=0,012) и смањено укупно преживљавање (HR-1,88; 95% CI, 1,08-3,26; p=0,024). Апсолутни добит додавања хемиотерапије радиотерапији у локално одмаклим стадијумима карцинома грлића материце је до 19%. Синергистички ефекат и одсуство унакрсне резистенције 5-флуороурацила и цисплатине су одавно истражени, уз ниже дозе ових цитостатика. Студија РТОГ-90-01 је свеобухватније анализира предтерапијске чиниоце који утичу на избор болесница које ће имати највише користи од комбинованог цисплатинског хемиотерапијског режима у оптимално прихватљивим дозама и у тронедељном режиму, при чему је цисплатини у дози од 75мг/м² додавано 4г/м² 5-флуороурацила са добрим објективним одговором и прихватљивим токсичностима. Ризик од поновне појаве болести је био смањен за 49% (p< 0,0012). Акутне токсичности су знатно мање него у ГОГ 120 студији за комбиновану хемиотерапијску групу.

Додавање других цитостатика новије генерације повећава знатно број акутних токсичности, што утиче на укупну дужину третмана, као један од важних фактора лошије прогнозе пацијенткиња са локално одмаклим карциномима грлића материце (Гемцитабн, Паклитаксел, Топотекан)

До сада рађене мултиваријантне анализе спроведених студија, дају препоруке за болеснице са локално одмаклим карциномом грлића материце за недељни цисплатински режим уз зрачни третман проширеним пољима или комбиновани цисплатински режим, узимајући у обзир само опште стање болесница, без анализе других предиктивних фактора. При том је смањење ризика од релапса болести у

комбинованом цисплатина и 5-флуороурацил тронедељном режиму за 9% веће у односу на недељни цисплатински режим.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одеђеној научној области:

Циљеви:

1. Утврђивање постојања разлика између контролне и експерименталне групе болесница, у току терапије и након терапије у једномесечном, тромесечном, шестомесечном, једногодишњем, двогодишњем, трогодишњем и петогодишњем периоду, у односу на: а) присуство акутних компликација: хематолошке, хепатотоксичност, нефротоксичност, гастроинтестиналне тегобе, генитоуринарне акутне токсичности, б) присуство хроничних компликација: везико-вагиналне фистуле, ректо-вагиналне фистуле, фиброза мокраћне бешике, уретралне стенозе, вагиналне стенозе, кожане компликације, постирадијациони колитис, в) време до појаве локалне прогресије, г) време до појаве удаљених метастаза, д) присуство анемије пре започињања лечења као и току лечења и утицај на време до прогресије и укупно преживљавање, ђ) петогодишње преживљавање, е) захваћеност парааорталних лимфних жлезда пре започињања лечења и утицај на време до прогресије и укупно преживљавање.
2. Утврђивање постојања значајних разлика у ефекту терапије унутар сваке испитиване групе, у току терапије и након терапије у једномесечном, тромесечном, шестомесечном, једногодишњем, двогодишњем, трогодишњем и петогодишњем периоду, у односу на предтерапијске чиниоце: а) опште стање пацијенткиња, б) године живота, в) дијаметар тумора, г) хистолошки градус тумора, д) анемију пре започињања лечења.

Значај:

На основу добијених резултата, очекује се могућност индивидуализације терапије за пацијенткиње са локално одмаклим карциномом грлића у оквиру сваког стадијума болести, у односу на предтерапијске клиничко-патолошке прогностичке чиниоце, а на основу којих ће се опредељивати за недељни цисплатински режим или комбиновану цисплатинску терапију уз радиотерапију. Болеснице без коморбидитета са добрим општим стањем, млађег животног доба, вишег ФИГО стадијума болести, вишег хистолошког градуса тумора, могу толерисати комбиновани хемиотерапијски режим уз радиотерапију. 5-флуороурацил представља добру комбинацију са цисплатином у групи пацијенткиња које имају лошије предтерапијске прогностичке параметре (већи дијаметар тумора, лошије опште стање, млађе животне доби, виши хистолошки градус тумора) уз предвидљиве и контрлисане акутне и касне посттерапијске компликације. При том пацијенткиње из лошије прогностичке групе комбинацијом цисплатине и 5-флуороурацила имају значајну добит у времену до прогресије болести и укупном преживљавању. Пацијенткиње са нижим стадијумом болести и са бољим предтерапијским прогностичким параметрима (мањи дијаметар тумора, боље опште стање, старије животне доби, нижи хистолошки градус тумора), би биле у индикацији за цисплатину у недељном режиму уз радиотерапију.

Индивидуализација хемиотерапијских режима уз зрачни тертман, омогућила би дуже преживљавање болесница са локално одмаклим карциномом грлића материце уз мањи број и градус акутних и хроничних компликација. Даља индивидуализација

терапије могла би ићи у смеру додавања овој комбинацији цитостатика таргет терапије, а резултати неких новијих студија које су у току дају охрабрујуће резултате.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима:

Након добијања резултата пет потврђених клиничких студија цисплатина је заузела централно место у терапији локално одмаклог карцинома грлића материце и од 1999. године цисплатинска хемиотерапија уз радиотерапију представља стандард за лечење пацијенткиња са локално одмаклим карциномом грлића материце. Следе друге значајне студије, као и мултиваријантна анализа 18 рандомизованих трајања које упућују на то да цисплатина и на цисплатини засновани режими уз радиотерапију представљају препоручену опцију лечења за ову групу болесница.

У ГОГ 85 студији поређене су две групе болесница, где је једна група била зрачена уз додавање хидроксиуреа орално, а у другој групи је додавана цисплатина у дози од 40 мг/м^2 1. дан, а следећа 4 дана и 4 г/м^2 5-флуороурацила и то два циклуса у току читавог трајања зрачног третмана. Укључено је 386 болесница са локално узнапредовалим карциномом грлића материце, при чему је петогодишње преживљавање у цисплатинској групи било 63%, наспрам 47% у другој групи болесница. Акутне токсичности, углавном леукопеније су испољене више у групи болесница које су уз зрачни третман добијале хидроксиуреу и то 24%, у односу на цисплатинску групу 4%. Касне компликације градуса 3 и 4 су испољене у сличном проценту, 16,5% у цисплатинској групи и 16,2% у групи са хидроксиуреом.

У ГОГ 120 студији укључено је 526 болесница са локално одмаклим карциномом грлића материце, при чему су поређене три групе болесница. У току зрачног третмана код једне групе болесница је додавана цисплатина у недељном режиму 40 мг/м^2 до 6 циклуса, код друге групе болесница је додавана цисплатина 40 мг/м^2 уз 4 г/м^2 5-флуороурацила први дан, а следећа 4 дана и Хидроксиуреа орално 2 г/м^2 , 2 сата пре радиотерапије. Трећа група болесница је уз радиотерапију добијала орално 2 г/м^2 хидроксиуреје у току једне недеље, на 2 сата пре зрачног третмана. Укупно време до прогресије је било слично у групама болесница које су добијале недељни цисплатински и комбиновани цисплатински режим 53% и 52%, на супрот групе која је примала хидроксиуреу 43% ($p < 0,001$). Петогодишње преживљавање је такође било дуже код обе цисплатинске групе 60% и 58% ($p < 0,001$). Акутне токсичности градуса 3 и 4 (углавном леукопеније) су биле статистички значајно повишене у групи болесница са хидроксиуреом и комбинованој цисплатинској групи ($p < 0,001$). Такође је број и градус касних компликација био значајно већи код ове две групе болесница.

Најновија истраживања у којима се цисплатини додају гемцитабин уз наставак лечења адјувантним комбинованом режиму дала је акутне токсичности у око 83% болесница, што значајно утиче на дужину трајања третмана, као важног чиниоца у преживљавању ових болесница.

У доступној литератури нема података о поређењу, односно стратификацији болесница према клиничко-патолошким прогностичким факторима, који ће опредељивати недељни моноцисплатински, или тронедељни комбиновани цисплатински режим. Испитивања су показала да доза цисплатине од 75 мг/м^2 уз 5-флуороурацил 4 г/м^2 до укупно три циклуса, у оквиру комплетног радио-хемио третмана, не утиче акутним компликацијама на продужетак трајања лечења. До сада нема прецизних алгоритама о индикацијама за укључивање недељне цисплатине или комбинованог цисплатинског режима у оквиру конкурентне хемио и радиотерапије код болесница са локално одмаклим карциномима грлића материце.

2.7. Методе истраживања:

Врста студије, студијска поулација и узорковање студијске поулације.

Ова опсервациона ретроспективна кохортна студија ће бити спроведена на основу увида у медицинску документацију болесница лечених у двогодишњем периоду (2006.-2008.) у Центру за онкологију КЦ Крагујевац. Студијом ће бити обухваћене болеснице одабране из целокупне популације болесница које су у овом периоду приказиване Онколошком конзилијуму због локално одмаклог карцинома грлића материце (иноперабилни случајеви, стадирани на основу клиничког прегледа и ЦТ налаза), ФИГО (*Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*) стадијума Пб-IVа са добрим општим стањем (ECOG PS) од 0-2 (1). Одређивање стадијума тумора ће се вршити на основу клиничког налаза и резултата визуализационих прегледа, пре свих налаза ЦТ-а мале карлице и абдомена.

Из студије су искључене болеснице чији је апсолутни број неуртофила био мањи од $1,5 \times 10^9$ /л, број тромбоцита мањи од 100×10^9 /л, билирубин 1,5 пута повишен у односу на институцијалне нормалне вредности, АСТ повишен више од 3 пута у односу на максималне институцијалне вредности, серумски креатинин мањи од 150г/л, клиренс креатинина мањи од 50мл/мин. Из студије су такође искључене болеснице са озбиљним коморбидитетима: срчана инсуфицијенција, карцином друге локализације, билатерална хидронефроза, као и унилатерална хидронефроза која захтева перкутану нефростому

Одлука о начину лечења болесница је доношена на основу клиничке процене надлежног конзилијума и то на један од два начина: а) монотерапија цисплатином уз радиотерапију или б) комбиновани тронедељни протокол цисплатине уз радиотерапију. Из наведеног пула, у дефинисаном временском периоду, биће укључене болеснице у ову студију, до броја предвиђеним прорачуном студијског узорка. Да би узорци били хомогени, укључивање болесница у студију ће бити стратификовано у четири групе, према ФИГО стадијуму болести Пб, Ша, Шб и IVа. Претходно искуство указује да је око 50% болесница у првој групи, око 20% у другој и трећој, а свега 10% у најтежој, четвртој групи. Наведени релативни однос ће се користити за одређивање најмањег броја испитаница у подгрупама, и у групама, укупно. Болеснице ће се алоцирати у групе и даље у подгрупе према редоследу конзилијарног протокола, од времена лечења, а имајући у виду укључујуће и искључујуће критеријуме.

План студије

План студије је усклађен према основном типу дизајна имајући у виду сличне до сада публиковане студије. Овом студијом ће бити обухваћене 154 болеснице са локално одмаклим карцином грлића материце ФИГО (*Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*) стадијума Пб-IVа са добрим општим стањем (ECOG PS) од 0-2. Принципом случајног одабира, болеснице ће бити сврстане у контролну групу која је уз радикални зрачни третман примала недељну цисплатину као радиопотенцијатор и експерименталну групу која је уз радикални зрачни третман примала тронедељно цисплатину у комбинацији са 5-флуороурацилом (петодневни режим). Код болесница ће у петогодишњем интервалу бити бележене настале акутне и хроничне компликације, прогресија болести, клинички исход лечења и дужина преживљавања. Након статистичке обраде података, вредности $p < 0.05$ ће се сматрати статистици значајним.

Комбиновани хемиотерапијски режим заснован на цисплатини има статистички значајно већи број компликација (акутних и хроничних) што утиче на квалитет живота болесница, али и бољу локалну контролу и укупно преживљавање у односу на недељни цисплатински хемиотерапијски режим. Међутим, акутне токсичности могу утицати на продужетак трајања терапијског третмана што је повезано са краћим временом до прогресије и лошијим временом преживљавања, а хроничне могу довести до инвалидитета болесница након лечења. Анализом предиктивних прогностичких чинилаца (ФИГО стадијум болести, хистолошки градус тумора, године старости и опште стање пацијенткиња, градус анемије пре започињања лечења) може се утврдити (предикција) који ће од ових чинилаца бити одлучујући фактор у избору хемиотерапијског третмана уз радиотерапију, за локално одмакле карциноме грлића материце.

На основу очекиваних резултата рада може се успоставити алгоритам индикација за недељну цисплатину или комбиновани цисплатински режим уз радиотерапију код болесница са локално одмаклим карциномом грлића материце. Болеснице без коморбидитета, са добрим општим стањем, вишег стадијума болести, већег хистолошког градуса, млађег животног доба, могу бити у индикацији за комбиновани цисплатински режим уз радиотерапију. 5-флуороурацил представља добро толерисану комбинацију са цисплатином за наведену групу болесница. Број и градус акутних компликација не утиче на дужину трајања укупног третмана, за разлику од броја и градуса хроничних компликација. При том би болеснице из лошије клиничко-патолошке прогностичке групе комбинацијом Цисплатина и 5-флуороурацила имале значајну добит у времену до прогресије болести и укупном преживљавању.

Студијске процедуре

Код свих болесница је након потписивања информисаног пристанка у складу са Хелсиншком декларацијом, спровођана идентична радиотерапија. Боленице су биле озрачене транскутаном радиотерапијом (ТРТ) пуном планираном транскутаном дозом пет дана у недељи, а затим је извођена интракавитарне брахитерапије (ИКБ), с тим што је временски размак између ТРТ и ИКБ био не дужи од две недеље. Транскутана туморска доза (ТД) је била 50,4Gy до 54Gy, стандардним режимом фракционисаја (1,8-2 Gy дневно). Доза је апликована техником изоцентра стандардним пољима и то: до са два супротна поља (антеропостериорно-АП/постериорно-ПА), уз наставак до пуне планиране дозе, бочним пољима. Транскутано зрачење пелвичним пољима, спроведено је фотонима линеарног акцелератора (ЕЛЕКТА) енергије 10 МВ за АП/ПА поља а 18 МВ за бочна поља. У случају позитивних парааорталних нодуса коришћени су фотони енергије од 6 МВ при чему је горња граница поља горња ивица Л1(у случају негативних парааорталних лимфних нодуса горња ивица поља је доња граница споја Л4-Л5). ИКБ била је извођена „remote afterloading“ техником – уз претходно пласиране и у вагину тампониране водиче увођени су извори зрачења (Ir-192 активности од 0,5 до 1 Gy) у режиму ХДР зрачења (High-dose-rate) апарата Микро-Селектрон. За прорачун дозе коришћен је Манчестерски систем. Интракавитарна брахитерапија је спроведена терапијском дозом (ТД) у тачки А од 30 Gy до 34 Gy у 5 фракција.

Код свих болесница експерименталне групе хемиотерапија је ординирана другог дана од почетка радиотерапије и то цисплатином $75\text{mg}/\text{m}^2$ уз антиеметик и одговарајућу хидрацију. Третман је затим настављан са 96-часовном инфузијом 5-флуороурацила $4\text{g}/\text{m}^2$ ($1\text{g}/\text{m}^2$ за 24 сата), при чему се радиотерапија није прекидала за време примене

хемиотерапије. Хемиотерапија се понављала 21. и 42. дана радиотерапије до укупно три циклуса.

Код свих болесница контролне групе хемиотерапија је такође ординирана другог дана од почетка радиотерапије и то недељном цисплатином $40\text{mg}/\text{m}^2$ на два сата пре радиотерапијског третмана, до укупно 6 циклуса. Радиотерапија није прекидана за време примене хемиотерапије.

Лабораторијска обрада је рађена на почетку третмана и сваке недеље у току трајања третмана а токсичности су верификоване по СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) критеријумима (верзија 3.0). Праћене су и грађане су гастроинтестиналне токсичности и то: мучнина, повраћање, проливи. Праћени су биохемијски параметри: вредности билирубина и аминотрансферазе, АЛТ и АСТ, ниво серумске уреје и креатинина. Контролисане су вредности хемоглобина пре започињања лечења и у току лечења (при чему су вредности за хемоглобин већи или једнак од $100\text{g}/\text{l}$ узимане за вредности која сигнификантно утиче на хипоксију тумора и корелира са лошијом прогнозом, те је у току третмана коригована трансфузија крви за све вредности испод $100\text{mg}/\text{l}$. Праћен је и укупан број леукоцита и неутрофила као и број тромбоцита. Токсичности опсервиране у оквиру 30 дана од завршетка третмана су третиране као акутне, а оне настале након тога као хроничне (везико-вагиналне фистуле, ректо-вагиналне фистуле и фиброза мокраћне бешике, као и фиброзе уретера и вагиналне стенозе)

У току терапије код неутропенија градуса 4 пацијенти су добијали стимулишући фактор гранулоцита, тромбоцитопеније градуса 4 супституисане су концентрованим тромбоцитима, а код нижих градуса терапија је одлагана на краћи временски период.

Варијабле истраживања

Примарна, зависна варијабла је укупно преживљавање. За поређење ова два третмана рачуна се од дана ступања у студију (дана потписивања информисаног пристанка) па до дана смрти или дана последње посете. Смрт изазвана другим обољењима значила је искључивање из обраде за статистику. Време до прогресије (локалне прогресије и појаве удаљених метастаза) је рачунато као секундарна исходишна, зависна варијабла, од тренутка завршетка третмана до појаве првих знакова напредовања болести (ЦТ-ом и клиничким прегледом) или појаве других озбиљних обољења.

Независне варијабле које су праћене а које могу да утичу на преживљавање су: а) присуство акутних компликација: хематолошке, хепатотоксичност, нефротоксичност, гастроинтестиналне токсичности, генитоуринарне токсичности, б) присуство хроничних компликација: везико-вагиналне фистуле, ректо-вагиналне фистуле, фиброза мокраћне бешике, уретралне стенозе, вагиналне стенозе, кожне компликације, постирадијациони колитис, ц) присуство анемије пре започињања лечења као и току лечења и утицај на време до прогресије и укупно преживљавање, д) захваћеност парааорталних лимфних жлезда пре започињања лечења и утицај на време до прогресије и укупно преживљавање. Ове варијабле ће се кватнификовати према дихотомном принципу (присутно/одсутно) или нумеричким континуираним параметрима (време до појаве).

Одговор на терапију је дефинисан по РЕЦИСТ 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) критеријумима, а на основу ЦТ прегледа пре и 30 дана по завршетку терапије. Контроле су вршене свака два месеца у току прве године по окончаном лечењу, затим свака три месеца у другој години, а након тога су планиране контроле на

шест до осам месеци. Праћено је преживљавање пацијенткиња у петогодишњем периоду.

Снага студије и одређивање величине узорка

Прорачун узорка је заснован на подацима студије која је анализирао претходне резултате истраживачке групе Ејфелове и сарадника, RTOG-9001, (субанализа само за локорегионално одмакле карциноме грлића материце) у којој су испитиване различите комбинације радиотерапије и протокола хемиотерапије са 5-флуороурацилом и цисплатином. У петогодишњем преживљавању, максимална разлика између група је била 21% (58% vs. 79%). Имајући у виду ове податке, снагу студије 0.8, алфа грешку 0.05, однос броја испитаника у групама 1:1, и хи-квадрат тест за два независна узорка, коришћењем одговарајућег рачунарског програма израчунат је узорак од по 77 испитаника, тако да је укупан студијски узорак утврђен на 154 болесника.

Статистичка обрада података

За опис параметара од значаја а у зависности од њихове природе, користиће се мере дескриптивне статистике: фреквенције, проценти, средња вредност (просек), медијана, стандардна девијација (СД) и опсег (распон). За тестирање разлика између параметара а у зависности од њихове природе, користиће се Вилкоксон тест ранга, Пирсон χ^2 тест и Фишеров тест. За приказ укупног преживљавања, времена до прогресије болести, вероватноће појаве локалних рецидива и вероватноће до појаве удаљене метастазе користиће се Каплан-Мајер метод а за њихов опис користиће се медијане анализе преживљавања и одговарајући 95% интервали поверења (95% CI). За тестирање разлика у укупном преживљавању, времену до прогресије болести, вероватноће појаве локалних рецидива и вероватноће до појаве удаљене метастазе у односу на параметре од значаја, користиће се Лог-ранк тест. Веорвантоће нулте хипотезе ће бити 0.05.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

На основу добијених резултата, очекује се могућност индивидуализације терапије за болеснице са локално одмаклим карциномом грлића у оквиру сваког стадијума болести, у односу на предтерапијске клиничко-патолошке прогностичке чиниоце, а на основу којих ће се одређивати за недељни цисплатински режим или комбиновану цисплатинску терапију уз радиотерапију. Болеснице без коморбидитета са добрим општим стањем, млађег животног доба, вишег ФИГО стадијума болести, вишег хистолошког градуса тумора, могу толерисати комбиновани хемиотерапијски режим уз радиотерапију. 5-флуороурацил представља добру комбинацију са цисплатином у групи болесница које имају лошије предтерапијске прогностичке параметре (већи дијаметар тумора, лошије опште стање, млађе животне доби, виши хистолошки градус тумора) уз предвидљиве и контрлисане акутне и касне посттерапијске компликације. При том болеснице из лошије прогностичке групе комбинацијом цисплатине и 5-флуороурацила имају значајну добит у времену до прогресије болести и укупном преживљавању. Болеснице са нижим стадијумом болести и са бољим предтерапијским прогностичким параметрима (мањи дијаметар тумора, боље опште стање, старије животне доби, нижи хистолошки градус тумора), би биле у индикацији за цисплатину у недељном режиму уз радиотерапију.

Индивидуализација хемиотерапијских режима уз зрачни третман, омогућила би дуже преживљавање болесница са локално одмаклим карциномом грлића материце уз мањи број и градус акутних и хроничних компликација.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Опште прихваћен начин лечења локално одмаклих карцинома грлића материце је конкурентна хемио-радиотерапија. Улога хемиотерапије је да потенцира ефекате радиотерапије. Објективни одговор конкурентне недељне цисплатине уз радиотерапију једва достиже 20% до 30 % за све стадијуме, уз трајање одговора просечно од 4 до 6 месеци. Многе студије упућују на бољи ефекат тронедељних комбинованих цисплатинских режима са радиотерапијом, уз нешто већи број акутних и хроничних компликација због повећане токсичности које зависе од агенса који се додају цисплатини.

Циљ студије је класификовати болеснице према клиничко-патолошким прогностичким факторима, који ће опредељивати недељни моноцисплатински, или тронедељни комбиновани цисплатински режим уз радиотерапију. Крајњи циљ је смањити морбидитет условљен пре свега хроничним компликацијама уз продужено преживљавање без знакова болести и продужено укупно преживљавање.

Овом опсервационом ретроспективном кохортном студијом ће бити обухваћене болеснице одабране из целокупне популације болесница које су у периоду од 2006-2008. године приказиване Онколошком конзилијуму због локално одмаклог карцинома грлића материце (иноперабилни случајеви,стадирани на основу клиничког прегледа и ЦТ налаза), ФИГО (*Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*) стадијума Пб-IVа са добрим општим стањем (ECOG PS) од 0-2. Одређивање стадијума тумора ће се вршити на основу клиничког налаза и резултата визуализационих прегледа, пре свих налаза ЦТ-а мале карлице и абдомена.

Одлука о начину лечења болесница је доношена на основу клиничке процене надлежног конзилијума и то на један од два начина: а) монотерапија цисплатином уз радиотерапију или б) комбиновани тронедељни протокол цисплатина уз радиотерапију. Из наведеног пула, у дефинисаном временском периоду, биће укључене болеснице у ову студију, до броја предвиђеним прорачуном студијског узорка. Да би узорци били хомогени, укључивање болесница у студију ће бити стратификовано у четири групе, према ФИГО стадијуму болести Пб, Па, Пб и IVа.

Код свих болесница је након потписивања информисаног пристанка у складу са Хелсиншком декларацијом, спровођана идентична радиотерапија. Болеснице су биле озрачене транскутаном радиотерапијом (ТРТ) пуном планираном транскутаном дозом пет дана у недељи, а затим је извођена интракавитарне брахитерапије (ИКБ), с тим што је временски размак између ТРТ и ИКБ био не дужи од две недеље.

Код свих болесница експерименталне групе хемиотерапија је ординирана другог дана од почетка радиотерапије и то цисплатином $75\text{mg}/\text{m}^2$ уз антиеметик и одговарајућу хидрацију. Третман је затим настављан са 96-часовном инфузијом 5-флуороурацила $4\text{g}/\text{m}^2$ ($1\text{g}/\text{m}^2$ за 24 сата), при чему се радиотерапија није прекидала за време примене хемиотерапије. Хемиотерапија се понављала 21. и 42. дана радиотерапије до укупно три циклуса.

Код свих болесница контролне групе хемиотерапија је такође ординирана другог дана од почетка радиотерапије и то недељном цисплатином $40\text{mg}/\text{m}^2$ на два сата пре радиотерапијског третмана, до укупно 6 циклуса. Радиотерапија није прекидана за време примене хемиотерапије.

У истраживању се полази од претпоставки да би даља индивидуализација терапије у односу на карактеристике болесница и у односу на клиничко-атолошке карактеристике тумора продужила време до прогресије болести и укупно преживљавање уз контролисане морбидитете изазване пре свега касним компликацијама.

При том болеснице из лошије прогностичке групе комбинацијом цисплатине и 5-флуороурцила имају значајну добит у времену до прогресије болести и укупном преживљавању.

2.10. Предлог ментора

Проф. др Зоран Протрка, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Гинекологија и акушерство.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Хумана репродукција.

2.13. Научна област чланова комисије

- 1. Проф. др Јанко Ђурић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство - председник,
- 2. Проф. др Зоран Протрка**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство - члан,
- 3. НС Синиша Радуловић**, научни саветник Института за онкологију и радиологију Србије у Београду за ужу научну област експериментална онкологија - члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова мр сци. мед. др Јасмина Недовић, интерниста-онколог испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Законом о високом образовању за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен, методологија је јасна. Предложена теза је оригинално научно дело где ће се детаљно анализирати предтерапијски предиктивни чиниоце који ће омогућити бољу индивидуализацију терапије болесница са локално одмаклим карциномима грлића материце.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза бити од великог научног и практичног значаја у циљу рационализације терапије болесница са локално одмаклим карциномом грлића материце, при чему ће ова група болесница имати значајну добит у времену до прогресије болести и укупном преживљавању уз контролисане компликације.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука У Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **мр сци. мед. др Јасмине Недовић** под називом **„Ефикасност и безбедност моно терапије и комбиноване терапије цисплатином и радиотерапијом код болесница са локално одмаклим карциномом грлића материце“** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1.
Проф. др Јанко Ђурић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство
- председник

2.
Проф. др Зоран Протрка, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство
- члан

3.
НС Синиша Радуловић, научни саветник Института за онкологију и радиологију Србије у Београду за ужу научну област експериментална онкологија - члан