



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Др Марија Н. Живковић Радојевић

**ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК
АКУТНЕ ТОКСИЧНОСТИ КОД ОБОЛЕЛИХ
ОД КАРЦИНОМА ГРЛИЋА МАТЕРИЦЕ
ЛЕЧЕНИХ ИСТОВРЕМЕНОМ ХЕМИО И
РАДИОТЕРАПИЈОМ**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2020. године



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Marija N. Živković Radojević, MD

**RISC FACTORS FOR ACUTE TOXICITY IN
PATIENTS WITH CERVICAL CANCER
TREATED WITH CONCCURENT
CHEMO-RADIOTHERAPY**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2020

| I Аутор | |
|--|--|
| Име и презиме: Марија Живковић Радојевић | |
| Датум и место рођења: 06.04.1987. године, Крушевац | |
| Садашње запослење: лекар на специјализацији из Радијационе онкологије | |
| II Докторска дисертација | |
| Наслов: Фактори ризика за настанак акутне токсичности код оболелих од карцинома грлића материце лечених истовременом хемио и радиотерапијом | |
| Број страница: 118 | |
| Број слика: 6 Слика, 11 Графика, 23 Табеле | |
| Број библиографских података: 303 | |
| Установа и место где је рад израђен: Центар за онкологију и радиологију, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Република Србија | |
| Научна област (УДК): медицина | |
| Ментор: др сци. мед. Марко Фолић, Редовни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу | |
| III Оцена и одбрана | |
| Датум пријаве теме: 06.12.2017. | |
| Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: | |
| Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Проф. др Драган Миловановић, Редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник 2. Проф. др Јанко Ђурић, Редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан 3. Проф. др Весна Плешинац Карапанџић, Ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Радиологија, члан | |
| Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: | |
| <ol style="list-style-type: none"> 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. | |
| Датум одбране дисертације: | |

| I Author |
|--|
| Name and surname: Marija Živković Radojević |
| Date and place of birth: 06.04.1987. Kruševac, Serbia |
| Current employment: Radiaton oncology resident |
| |
| II Doctoral dissertation |
| Title: Risk factors for acute toxicity in patients with cervical cancer treated with concurrent chemo-radiotherapy |
| No. of pages: 118 |
| No. of images: Images 6, Graphics 11, Tables 23 |
| No. of bibliographic data: 303 |
| Institution and place of work: Centre for oncology and radiology, Clinical centre Kragujevac, Kragujevac, Republic of Serbia |
| Scientific arae (UDK): medicine |
| Mentor: dr. sc. Marko Folić, Full professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac |
| |
| III Grade and Dissertation Defense |
| Topic Application Date: 06.12.2017. |
| Decision number and date of accept of doctoral/artistic dissertation topic: |
| Comission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Dr. sc. Dragan Milovanović, Full professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, speciality Pharmacology and toxicology, president 2. Dr. sc. Janko Đurić, Full professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, speciality Gynecology, member 3. Dr. sc. Vesna Plešinac Karapandžić, Associate professor, Faculty of Medicine, University of Belgrade, speciality Radiology, member |
| Comission for evaluation and defense of doctoral/artistic dissertation: |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Dr. sc. Janko Đurić, Full professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, speciality Gynecology, president 2. Dr. Sc. Marijana Stanojević Pirković, Associate professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, speciality Biochemistry, member 3. Dr. sc. Jovica Šaponjski, Associate professor, Faculty of Medicine, University of Belgrade, speciality Radiology, member |
| Date of Dissertation Defense: |

На првом месту захваљујем се свом ментору Проф. др Марку Фолићу на стрпљењу, стручној помоћи и несебичној подршци у свим фазама израде ове дисертације.

Захваљујем се Проф. др Весни Плешинац Карапанџић, која ме је увела у свет радијационе онкологије, на драгоценој подршци и саветима.

Захваљујем се Проф. др Слободану Јанковићу, на помоћи и сугестијама.

Захваљујем се мојим драгим колегама из Центра за онкологију и радиологију са Одељења радиотерапије и Одеска за брахитерапију на подршци и стрпљењу, поред којих ми израда дисертације није била посао и обавеза, већ задовољство.

Захваљујем се свом драгом супругу Дарку, зато што ми никада није дао да посустанем, зато што ме инспирише да нађем снагу и наставим даље, зато што је преузео део мојих обавеза како бих ја оставарила своје снове.

Захваљујем се својој деци, Лани и Лазару, на искреној љубави, стрпљењу и бескрајној радости коју ми пружају.

Захваљујем се свом брату Немањи, зато што ми је увек био неприкосновена подршка.

Докторску дисертацију посвећујем мојим драгим родитељима, Милици и Небојши, који су ми пружили љубав, дали снагу да издржим и када није било лако....

Сажетак

Увод. Златни стандард у лечењу локално одмаклог карцинома грлића материце представља примена истовремене хемио и радиотерапије. Током третмана и до 84% болесница има неку од манифестација акутне радијационе токсичности (АРТ). Примарни циљ овог истраживања базирао се на анализи недовољно истраженог утицаја примене индивидуалне терапије болесница (ангиотензин конвертујући ензим (АСЕ) инхибитора, β -блокатора) и осталих чинилаца који интегришу анатомске и конституционе карактеристике болесница.

Материјал и методе. Комбинација две „усађене“ студије типа „случај-контрола“ у оквиру кохорте пацијенткиња оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце, базиране на анализи потенцијалних фактора ризика за настанак АРТ код 54 пацијенткиње, зрачених 3D-конформалном радиотерапијом (3D-CRT), и 84 болеснице, код којих је спроведена конвенционална радиотерапија (2D-RT), лечених истовременом хемиорадиотерапијом.

Резултати. Примена АСЕ инхибитора и запремина бешике идентификовани су као најзначајнији фактори за појаву АРТ у болесница зрачених 3D-CRT техником. Код болесница лечених 2D-RT техником, на појаву АРТ значајно су утицали примена АСЕ инхибитора, индекс телесне масе (ВМІ), брахитерапијски доприноси доза на бешику и ректум.

Закључак. Примена АСЕ инхибитора, у индивидуално прилагођеним терапијским дозама, током радиотерапије 3D-CRT или 2D-RT техником испољава радиопротективни ефекат. У домену конституционих параметара, нижи ВМІ, грацилна конституција и мања запремина карлице остварују значајан утицај на развој АРТ. Запремина мокраћне бешике представља сигнификантан фактор који генерално утиче на испољавање АРТ код лечених 3D-CRT, док су доприноси дозе на бешику и ректум у току брахитерапије код лечених 2D-RT техником најзначајнији чиниоци потенцијалног настанка АРТ.

Кључне речи: Карцином грлића материце, акутна токсичност, радиотерапија, АСЕ инхибитори

Abstract

Introduction. The gold standard of treatment for locally advanced cervical cancer include concurrent chemoradiotherapy. During radiotherapy treatment for cervical cancer, up to 84% of patients exhibit some form of acute radiation toxicity (ART). The primary aim of this clinical study is to determine the impact of personal therapy (angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, β -blockers) and other risk factors such as the patient's anatomical characteristics.

Material and methods. This is a combination of two nested case-control studies within the cohort of patients with locally advanced cervical cancer based on the analysis of potential risk factors for the onset of ART in 54 patients treated with 3D conformal radiotherapy (3D-CRT) and 84 treated with 2D conventional radiotherapy (2D-RT).

Results. The ACE inhibitors and bladder volume were identified as factors that significantly affect the occurrence of ART in patients treated with 3D-CRT. In patients treated with 2D-RT, the factors that significantly affect the occurrence of ART were ACE inhibitors, body mass index (BMI), brachytherapy rectal and bladder dose.

Conclusion. The use of ACE inhibitors, in individually adjusted therapeutic doses, during radiotherapy with 3D-CRT or 2D-RT technique, exhibits a radioprotective effect. Analysis of constitutional parameters showed that lower BMI, graceful constitution and smaller pelvic volume affect the occurrence of ART. Bladder volume is a significant factor that generally affects the manifestation of ART in treated 3D-CRT, while brachytherapy bladder and rectum doses in treated with 2D-RT technique are the most important factors in the development of ART.

Keywords: cervical cancer, radiotherapy, acute radiation toxicity, ACE inhibitors

Садржај:

| | |
|--|----|
| 1. УВОД..... | 1 |
| 1.2. Ембриологија и хистологија грлића материце | 1 |
| 1.3. Грлић материце, физиолошки и карактеристични патофизиолошки аспекти | 2 |
| 1.4. Карцином грлића материце, дефиниција и епидемиолошки аспекти | 3 |
| 1.5. Скрининг карцинома грлића материце | 4 |
| 1.6. Етиологија и фактори ризика за настанак карцинома грлића материце | 4 |
| 1.7. Клиничка слика карцинома грлића материце | 6 |
| 1.8. Патофизиолошки аспекти премалигних лезија грлића материце | 7 |
| 1.9. Дијагностички аспекти карцинома грлића материце | 8 |
| 1.10. Примена софистицираних визуализационих дијагностичких метода | 10 |
| 1.11. Патохистолошка класификација карцинома грлића материце | 11 |
| 1.12. Критеријуми за дефинисање стадијума болести | 13 |
| 1.13. Прогноза болести | 14 |
| 1.14. Терапијски аспекти локално одмаклог карцинома грлића материце | 17 |
| 1.14.1. Радиотерапија | 17 |
| 1.14.2. Брахиотерапија | 21 |
| 1.14.3. Хемиотерапија | 24 |
| 1.14.4. Циљана терапија | 25 |
| 1.14.5. Терапијске вакцине | 25 |
| 1.15. Акутна радијациона токсичност - општи аспекти | 25 |
| 1.15.1. Најчешће манифестације акутне радијационе токсичности | 26 |
| 1.15.1.1. Гастроинтестинална токсичност | 27 |
| 1.15.1.2. Генитоуринарна токсичност | 28 |
| 1.15.1.3. Хематолошка токсичност | 28 |
| 2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ РАДА | 30 |
| 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД | 31 |
| 3.1. Врста студије | 31 |
| 3.2. Узорковање | 31 |
| 3.3. Конвенционална 2D техника | 32 |
| 3.4. 3D конформална техника | 32 |
| 3.5. Брахиотерапија | 33 |
| 3.6. Лична терапија пацијенткиња | 33 |
| 3.7. Варијабле/фактори ризика који су праћени у истраживању | 34 |
| 3.8. Поступак испитивања | 35 |
| 3.9. Снага студије | 36 |
| 3.10. Статистичке методе обраде резултата добијених у истраживању | 36 |
| 4. РЕЗУЛТАТИ | 37 |
| 4.1. Процена присуства и интензитета карактеристичних манифестација акутне радијационе токсичности | 37 |
| 4.2. Дистрибуција различитих аспеката акутне радијационе токсичности током третмана | 37 |
| 4.3. Анализа акутне радијационе токсичности уопште код болесница зрачених 3D-CRT техником | 40 |
| 4.3.1. Конституционе карактеристике болесница | 40 |
| 4.3.2. Дистрибуција токсичности | 41 |

| | |
|---|-----|
| 4.3.3. Фактори ризика за настанак акутне радијационе токсичности код болесница лечених 3D-CRT техником..... | 43 |
| 4.3.4. Фактори ризика за настанак акутне гастроинтестиналне, генитоуринарне и хематолошке токсичности..... | 46 |
| 4.4. Анализа акутне радијационе токсичности уопште код болесница зрачених 2D-RT техником..... | 55 |
| 4.4.1. Конституционе карактеристике..... | 55 |
| 4.4.2. Дистрибуција токсичности..... | 55 |
| 4.4.3. Фактори ризика за настанак акутне радијационе токсичности код болесница лечених 2D-RT техником..... | 57 |
| 4.4.4. Анализа посебних аспеката акутне радијационе токсичности код болесница које су зрачене 2D-RT техником..... | 60 |
| 4.5.4.1. Гастроинтестинална токсичност..... | 60 |
| 4.5.4.2. Генитоуринарна токсичност..... | 63 |
| 4.5.4.3. Акутна хематолошка токсичност..... | 66 |
| 4.5. <i>Benjamini-Hochberg</i> корекција за прилагођене p вредности..... | 69 |
| 5. ДИСКУСИЈА..... | 70 |
| 6. ЗАКЉУЧЦИ..... | 81 |
| 7. ПОПИС СКРАЋЕНИЦА..... | 82 |
| 8. ЛИТЕРАТУРА..... | 85 |
| 9. БИОГРАФИЈА..... | 104 |
| 10. БИБЛИОГРАФИЈА..... | 105 |
| 11. ПРИЛОЗИ..... | 107 |
| 11.1. Прилог А..... | 107 |
| 11.1. Прилог Б..... | 108 |

1. УВОД

1.1. Анатомија материце

Материца (лат. *uterus*) представља шупљи репродуктивни орган који заузима централну позицију у малој карлици код жена. Материцу чине тело (лат. *corpus uteri*), матерично дно (лат. *fundus uteri*), матерично сужење (лат. *isthmus uteri*) и грлић материце (лат. *cervix uteri*). Грлић је лоциран у дисталној трећини материце и има облик цилиндра дужине око 3 cm. Припој вагине са спољашњом страном грлића дели га на суправагинални и вагинални део (лат. *portio supravaginalis et vaginalis*). Унутрашњост чини цервикални канал који почиње од завршног дела истмичног сужења, а завршава се спољашњим материчним ушћем. Вагинални део грлића је елипсасто-конвексног облика на коме се уочавају две усне (лат. *labii anterior et posterior*). Код нулипара има кружни или звездасти облик, док код мултипара има облик усне промера 10 до 15 mm. Зидови вагине и суправагинални део грлића чине вагинални свод (лат. *fornicis vaginae anterior, posterior et lateralis*). Грлић материце је фиксиран утеросакралним и латералним лигаментима (лат. *ligamentum uterosacrale et laterale*), док је његова главна потпора кардинални лигамент (лат. *ligamentum cardinale*) који се припаја за предњи, горњи и задњи суправагинални део грлића. Пелвични лигамент (лат. *ligamentum pubocervicale*) повезује грлић материце са симфизом.

Грлић и материца су у блиском анатомском односу са бешиком и ректумом. Дно мокраћне бешике налаже на суправагинални део грлића, док је са бочних страна у односу са левим и десним уретером. Задња страна грлића и вагине су у непосредној близини предње стране ректума, и чине шпаг перитонеалне дупље (лат. *excavation rectouterina Douglas*) (1).

Материцу васкуларизује матерична артерија (лат. *arteria uterina*), односно њена грана (лат. *ramus cervicovaginalis arteriae uterinae*), која на свом путу пролази кроз базу широког лигамента (лат. *ligamentum latum*) и на 1,5 до 2 cm латерално од материчног сужења укршта уретер. Пратећи бочни зид материце *arteria uterina* даје гране које васкуларизују одговарајући јајник, јајовод и дно материце (лат. *ramus tubarius, ovaricus et fundicus*). Венска дренажа се одвија преко мреже материчних венула (лат. *plexus utervaginalis*) које се уливају у материчне вене (лат. *venae uterinae*), пратиље одговарајућих артерија.

Лимфна дренажа грлића материце одвија се преко два главна лимфатична пута, пелвични и парааортални. Пелвична дренажа грлића материце је двојака и одвија се преко горњег парацервикалног пута у спољашње илијачне и оптураторне лимфне нодусе и доњег парацервикалног пута у унутрашње илијачне или пресакралне лимфне нодусе (2,3). Грлић материце има унилатералну и билатералну лимфну дренажу (4). Највећи део лимфе из карлице се дренира у оптураторне, спољашње, унутрашње, као и у заједничке илијачне нодусе. Парааортални дренажни пут започиње латерално од базе утеруса и широког лигамента, иде дуж оваријалне артерије у парааорталне лимфне нодусе (2,5).

За инервацију грлића материце одговорни су сензорни нерви, као и симпатички и парасимпатички нервни систем (1).

1.2. Ембриологија и хистологија грлића материце

Материца се заједно са грлићем и проксималним делом вагине формира у осмој недељи гестације спајањем *Müllerian*-ових канала. Утеровагинални примордијум расте

по дужини до десете недеље гестације, а до трећег месеца се формира јединствени лумен утеровагиналног канала. Остаци мезонефричних, *Wolffian*-ових канала перзистирају дуж латералних зидова материце, грлића, вагине и аднекса. Епител утеруса и грлића води порекло од *Wolffian*-ових канала, његовом пролиферацијом и инвагинацијом се формирају материчне жлезде, а касније се диферентују жлезде ендоцервикса. Утерус и вагина су у потпуности формирану у 21. недељи гестације (6).

Спољашње ушће цервикалног канала раздваја ектоцервикс од ендоцервикса, који су различитог ембрионалног порекла, што условљава различите обрасце понашања у току генезе патофизиолошких промена. Ектоцервикс је обложен плочастослојевитим епителом без орожавања, који се шири на грлић са сводова вагине, све до спољашњег ушћа где га постепено смењује једноредни цилиндрични епител. Место где се плочастослојевити и жлездани епител сусрећу зове се зона трансформације, која је најчешће место у коме започиње абнормални раст ћелија. Густо везивно ткиво које обезбеђује чврстину и еластичност грлића, налази се испод епитела и чини струму коју изграђују влакна колагена, еластина, фибробласта и ретких ћелија глатких мишића (7).

1.3. Грлић материце, физиолошки и карактеристични патофизиолошки аспекти

Грлић материце има врло важну улогу у физиологији женског гениталног система и подложен је цикличним хормонским променама. У току трудноће остаје затворен све до започињања порођаја. Захваљујући својој еластичности, дозвољава пролазак плода, а након тога се за кратко време враћа у првобитно стање. Механичке повреде у виду расцепа, настале при проласку плода кроз порођајни канал, врло брзо зарастају, а грлић се релативно брзо зарастаје (8).

Хормонски дисбаланс може условити настанак хиперплазије, метаплазије, дисплазије или малигнух тумора. Грлић материце је увек захваћен при ширењу инфекције из вагине према телу материце. Запаљенске промене могу се развити на спољашњој страни грлића, али и у самом цервикалном каналу. Он притом може бити погођен, тзв. специфичним, вирусним, бактеријским или гљивичним инфекцијама, док изузетно, у овом делу може постојати жариште неспецифичних запаљењских процеса, туберкулозе или саркоидозе.

Бенигни тумори грлића су најзаступљенији и могу бити узрок ирегуларног крварења. Поред тога, могу се срести још и аденозе, ендометриоза, остаци *Gartner*-овог дуктуса, хиперплазија и метаплазија. Неке од ових промена могу малигно алтерисати. Понекад је изузетно тешко разликовати премалигне од малигнух лезија. Најчешћу дилему представљају ерозије, које могу бити узроковане механичком траумом, ектопијом ендоцервикалног епитела, инфекцијом или карциномом. Због мање дебљине плочастослојевитог епитела, крвни судови су транспарентнији, сходно чему се овакве промене називају еритроплакијама.

Уколико механички или инфективни агенс довољно дуго делује, епител грлића реагује пролиферацијом и ураста у субмукозу у виду епителних пречки, што означава почетак псеудоепителијалне хиперплазије. Већина преканцерских лезија постепено прелази у инвазивни карцином грлића материце. Степен озбиљности ових лезија дефинисан је на основу ризика за прогресију у карцином. Процес започиње дисплазијом ниског степена, преко дисплазије умереног и тешког степена до карцинома *in situ*. У овом, нултом стадијуму, тумор може остати и до десет година. Уколико се промена не отклони, дисплазија прелази у инвазивни карцином (9).

1.4. Карцином грлића материце, дефиниција и епидемиолошки аспекти

Карцином грлића материце представља малигни тумор пореклом од епителних ћелија, локализован на дисталном делу материце. Тумор настаје када измењене ћелије почну неконтролисано да расту и измичу ћелијским контролним механизмима. Карцином грлића материце први је описао *Hippocrates* (400 п.н.е.). *Aretaeus* је, у првом веку нове ере, описао тумор који се манифестује у виду површинског или дубоког улцера и касније ураста у материцу и другу форму тумора која се шири ка материци и не манифестује се у виду улцера (10). У 19. веку се сматрало да овај тумор настаје као последица полно преносиве болести. Италијански епидемиолог *Domenico Rigoni-Stern* запазио је да се овај тумор чешће јавља код удатих жена (11). Почетком 20. века запажено је да је настанак овог тумора повезан са промискуитетом (12,13). Немачки научник *zur Hausen* и његови сарадници су 1976. године идентификовали хумани папилома вирус (енг. *human papillomavirus* - HPV) као узрочник гениталних брадавица и карцинома грлића материце, а њихово откриће је поставило темељ будућим истраживањима на пољу превенције и лечења ове болести (10).

Раст преваленце карцинома грлића материце представља глобални и озбиљан проблем савременог друштва. Актуелни подаци иду у прилог забрињавајуће чињенице да поменути патофизиолошки модалитет представља веома значајан фактор ризика морталитета и морбидитета и да се налази на аларматном четвртном месту у погледу учесталости тумора код припадница женског пола. Годишња инциденција оболевања у 2018. години била је 569847, што чини 3,2% укупне инциденције малигну болести, са инциденцијом морталитета од 311365 жена годишње (14). Водећи је здравствени проблем у земљама у развоју и у чак 28 земаља је најчешће дијагностикован тумор, док је у 42 земље главни узрок смрти онколошких болесница. Иако болест има спору еволуцију, код чак 70 до 90% болесница се дијагностикује у локално одмаклој фази (14, 15).

У Сједињеним Америчким Државама током 2019. године дијагностиковано је око 13170 нових случајева (16). Исте године, битку са овом болешћу изгубило је 4210 жена. Кина се налази на седмом месту по учесталости оболевања од овог тумора са 98500 нових случајева годишње, што чини око 20% укупно оболелих од ове болести (17). У Норвешкој је стопа оболевања ниска и годишње се дијагностикује 700 нових случајева или 8,3/100000 жена (18). Током 2018. године највећа инциденција оболевања и морталитета забележена је у Африци, док је 7 до 10 пута нижа у Северној Америци, Аустралији/Новом Зеланду и Западној Азији (Саудијска Арабија и Ирак) (14). У Европи се годишње дијагностикује око 34000 нових случајева са 13000 смртних исхода, што се у EURO CARE-5 студији приписује неадекватној доступности здравствених ресурса у појединим подручјима (19). Становнице Швајцарске најмање оболевају од овог тумора, свега 250 жена на годишњем нивоу, док се код 5000 жена дијагностикују преканцерске лезије које захтевају даљи третман (20). Подаци показују разлику у заступљености карцинома грлића у Западној и Источној Европи (21).

Република Србија је 2002. године имала највишу инциденцију карцинома грлића материце у Европи (27,3/100000). У Јужној Европи у првих пет земаља по инциденцији оболевања се налазе Босна и Херцеговина (23,9/100000), Србија (20,3/100000), Црна Гора (12,5/100000), Македонија (10/100000) и Португал (8,9/100000). Најмању инциденцију оболевања бележи Малта (3,5/100000). Највиша инциденција морталитета у Јужној Европи забележена је у Србији и износи 7/100000 жена (22).

У Србији се годишње дијагностикује 1327 нових случајева, а битку са овом болешћу годишње изгуби 551 жена (22). Болест се углавном дијагностикује након навршене тридесете године живота, мада се последњих година тенденција оболевања

креће се ка нижем старосном добу. Највише оболелих је старости од 40 до 64 године (22).

Према подацима Националног регистра за рак из 2015. године, у Централној Србији инциденција је 29,1, а највиша инциденција оболевања забележена је у Зајечарском (62,3/100000) и Борском округу (49,6/100000), док је најнижа инциденција регистрована у Златиборском (17,9/100000) и Рашком округу (19,4/100000) (23). Око 85% случајева оболелих од карцинома грлића материце јавља се у неразвијеним и средње развијеним земљама (24). Поред релативно лоше организоване превентивне политике и неадекватне едукације жена, у већини неразвијених земаља у малом броју центара могуће је спровести адекватно онколошко лечење (25).

1.5. Скрининг карцинома грлића материце

Захваљујући организованим скрининзима и све развијенијим превентивним мерама, инциденција карцинома грлића се смањује, највише на рачун сквамозелуларног карцинома. Основни циљ скрининга карцинома грлића материце представља смањење морбидитета и морталитета, као и правовремено започињање лечења најоптималнијим терапијским модалитетом који ће обезбедити дуже преживљавање, бољу контролу болести и квалитет живота. Европским препорукама које је наша земља усвојила, предвиђено је да се скринингом обухвате жене старости од 20 и 30 година, уз редовно спровођење теста по *Papanicolaou* на 3 до 5 година, до старости од 60 до 65 година. Светска здравствена организација (енг. *World Health Organization* - WHO) и Европске смернице за обезбеђивање квалитета скрининга за карцином грлића материце (енг. *European Guidelines for Quality Assurance for Cervical Cancer Screening*) предлажу да се скрининг обавезно и редовно спроводи код особа са идентификованим високоризичним HPV субтипovima (26,27), код жена између 39. и 49. године живота, али и код жена млађих од 30 година, уколико постоји интраепителна лезија високог градуса (енг. *high grade squamous intraepithelial lesion* - HSIL) (28). WHO од 2014. године предлаже HPV тестирање на 3 до 5 година, колпоскопију и анализу цитолошког налаза (*Papanicolaou*) на 5 година (28). HPV типизација актуелно припада батерији основних скрининг тестова. У случају суспектног налаза, болесница се упућује на детаљнија испитивања, а у супротном, следећа контрола се заказује за пет година (29,30).

WHO је развила *triple*-интервентну стратегију за ерадикацију овог тумора уз примену *scale-up* вакцинације, скрининга, лечења преканцерских промена, инвазивних карцинома и палијативног третмана у свим земљама до 2030. године, што би потенцијално требало да редукује инциденцију карцинома грлића материце на 0,7 (0,6-1,6)/100000 жена и морталитет на 0,2 (0,2-0,5)/100000 жена у 78 слабо и средње развијених земаља до 2120. године (31). Сличне су и препоруке Америчког консензуса за лечење абнормалности на грлићу, детектованих на скринингу (енг. *US consensus guidelines for management of cervical screening abnormalities*) (32). Циљ ових стратегија је да се у слабо развијеним земљама повећа доступност превентивних вакцина и адекватно HPV тестирање. Превентивне вакцине прве генерације су биле двовалентне и садржале су HPV 16 и 18 онкогене субтипове који су одговорни за 70% карцинома грлића материце, док су вакцине друге генерације деветовалентне и садрже онкогене субтипове HPV вируса, одговорне за настанак 90% карцинома грлића материце (31).

1.6. Етиологија и фактори ризика за настанак карцинома грлића материце

У савременој медицини позната је широка палета потенцијалних узрочника карцинома грлића материце. Ризик се повећава када чиниоци делују удружено, као и

током дужег временског периода. Поред фактора као што су навике, животни стил, неадекватан социо-економски статус, лоша превентивна политика и недостатак организованих скрининга, од изузетног значаја су и сложени физиолошки, биолошки, психолошки и генетски чиниоци. Обзиром да наведени фактори имају способност да иницирају и промовишу раст измењених, абнормалних ћелија које, измичући контролним механизмима, почињу да се деле без лимита. Иако њихово присуство и дејство не гарантује сигуран настанак малигног тумора, женама код којих се идентификују треба посветити посебну пажњу, интензивирати контролне прегледе, пратити и утврдити природу патофизиолошких промена (33).

Најзначајнији фактор ризика за настанак карцинома грлића материце је, од *zur Hausen*-ог открића до данас HPV (10). HPV је епителотропни вирус који поседује дволанчану дезоксирибонуклеинску киселину (ДНК), и примарно инфицира базалне кератиноците површног епитела коже и мукозних мембрана. Доприноси настанку 4,5% карцинома широм света (34). До сада је идентификовано преко 170 генотипова HPV и сви се могу поделити у две групе на основу вероватноће за настанак карцинома. Нискоризичну групу чине генотипови 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61 и 72, док високоризичну групу чине генотипови 14, 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66 и 68 који узрокују 99,7% цервикалних карцинома (35). Иако постоји знатна преминација HPV позитивности субтипovima 16, 31, 35 и 52 када је у питању сквамозеларни карцином, запажено је да се HPV 18, 39, 45, 59 субтипovi чешће срећу код аденокарцинома и аденосквамозних карцинома (36).

Перзистентна и рекурентна инфекција високоризичним HPV субтипovima, у имуносупресивној средини, потенцира настанак овог тумора. Цервико-вагинална микробиота повезана је са локалном имунском регулацијом и онкогенезом (37). Утврђено је да се инвазивни карцином развија у свега 1% случајева од 90% инфицираних жена (38). Међутим, код имунокомпромитованих болесница далеко је већи проценат инвазивних карцинома. Важно је истакнути да се HPV инфекција спонтано санира чак код 70 до 90% инфицираних у оквиру једне до две године. Премалигне лезије индуковане су променама на ДНК домаћина које су последица епигенетских и генетских мутација онкогена и тумор-супресорских гена. Вирусни онкогени омотача, првенствено Е6 и Е7, директно или индиректно, ремете ћелијске контролне механизме и доводе до тога да се промене акумулирају. Е6 инхибира регулацију ћелијског циклуса и p53, транскрипциони фактор за апоптозу, док Е7 регулише синтезу протеина који се везује за ретинобластом (енг. *retinoblastoma protein* - pRb) тумор-супресорски ген, што омогућава наставак деобе инфициране ћелије. Прогресија премалигнух промена у инвазивни карцином грлића материце јесте процес који може трајати од 10 до 30 година (39).

Акутне и/или хроничне бактеријске, гљивичне и друге вирусне инфекције потенцирају настанак карцинома грлића материце, посебно ако делују у окружењу HPV коинфекције. Особе инфициране вирусом хумане имунодефицијенције (енг. *human immunodeficiency virus* - HIV) не само да имају 2 до 12 пута већи ризик за настанак HPV-ом посредованих преканцерских промена, већ је и прогресија у инвазивни карцином знатно бржа (40). Такође, сваки вид имунодефицијенције представља фактор ризика за настанак карцинома грлића материце.

Неодговорно сексуално понашање неоспорно утиче на настанак овог тумора. Запажено је да жене, које су рано ступиле у незаштићене сексуалне односе, чешће оболевају. Већи број партнера као и промискуитет оба партнера повећавају шансу за настанак HPV 16/18 инфекције, али и других инфекција. Особе које су имале више од 10 партнера имају 5,71 пута већи ризик за HPV 16/18 инфекцију (41). Фактори који су повезани са мушким партнером се првенствено односе се на бирање неподобих

партнерки у смислу личних хигијенских навика, присуства полно преносивих болести, незаштићених сексуалних односа, честих промена партнерки или односи са више њих истовремено (41).

На појаву карцинома грлића може утицати и трудноћа услед промена у хормонском статусу које могу повећати пријемчивост организма за HPV инфекцију или убрзати раст тумора. Ризик се повећава након три, а драстично након пет или више трудноћа. Посебан ризик представља прва трудноћа у периоду ране адолесценције (42). Студија коју је спровео *Chen* пак, указује на исту инциденцију оболевања од HPV пре и након трудноће, док је у току трудноће ризик највећи у трећем месецу (43).

Интернационална агенција за истраживање рака (енг. *International Agency for Research on Cancer*) је 2004. године сврстала пушење цигарета у групу фактора ризика од посебног значаја за настанак карцинома грлића материце, обзиром да два пута повећава ризик од оболевања (44). Код жена пушача, знатна концентрација канцерогених материја и продуката разградње дувана може се идентификовати и у цервикалном мукусу где, различитим механизмима, оштећује епител. Материје из дувана индукују неконтролисану експресију Е6 и Е7, утичући на контролу ћелијског циклуса, репарацију оштећења ДНК и нагомилавање мутација (44).

Неправилна и неадекватна исхрана може потенцирати развој овог тумора, нарочито уколико обилује намирницама са високим процентом шећера и масти, са мало воћа, поврћа, витамина и минерала (45). Исхрана оскудна хранљивим намирницама убрзава напредовање дисплазних промена ка инвазивном карциному. Мета-анализа *Poorolajal*-а и сарадника показала је да прекомерна телесна маса није фактор ризика за настанак карцинома грлића материце (46).

Жене у руралним подручјима одликују се већом инциденцијом карцинома грлића материце (17). Код њих се тумор углавном открива у узнапредовалој фази болести. Разлике у заступљености у односу на географско подручје најчешће су условљене разликама у образовању, доступности скрининг програма и здравствених центара (17).

1.7. Клиничка слика карцинома грлића материце

Иницијална фаза карцинома грлића материце најчешће протиче неопажено, обзиром да су манифестације обично дискретне и неспецифичне. Болеснице се углавном обраћају лекару због појаве абнормалног крварења које може бити посткоитално, постменструално, ирегуларно или континуирано. Хронично крварење може трајати чак и неколико година пре посете лекару. Неретко га прате изражена слабост и анемија уз нарушено опште стање. Фрагилни туморски крвни судови лако могу узроковати настанак обилног и упорног крварења због повреде у току полног односа, приликом гинеколошког прегледа или спонтаним одвајањем некротичне туморске масе. Понекад, крварење може бити и животно угрожавајуће.

У раној фази болести, бол је неспецифичан симптом и болеснице га приписују различитим другим болестима и стањима. Бол настала као последица раста цервикалног тумора може се пропагирати ка хипогастријуму, карлици, лумбосакралној или глутеалној регији, док болна осетљивост у лумбосакралној и епигастричној регији може указивати на присуство метастаза у парааорталним лимфним нодусима.

У одмаклим стадијумима болести, тумор се са грлића материце и параметрија шири у суседне органе, најчешће бешику и ректум. Уколико тумор инфилтрише бешику болесница ће имати дизуричне тегобе које су неретко праћене хематуријом. Латерални раст тумора условљава застој урина у проксималним деловима уринарног тракта због опструкције уретера која може прогредирати до хидронефрозе бубрега.

Инфилтрација ректума иницира појаву ректорагије, која је праћена малаксалошћу, општом слабости, кахексијом или тегобама у току дефекације (9,29).

Тумор грлића материце се најчешће шири прво у суседне, бочне параметрије, директном инвазијом кроз растресито везивно ткиво, па врло брзо бивају захваћени регионални лимфни нодуси. Међутим, тумор некада може инфилтрисати лимфне нодусе а да параметрија нису захваћена. Преко оптураторне фасције (лат. *fascia opturatoria*), ширење се може наставити према карличном зиду, горњој трећини и сводовима вагине, као и према телу материце. У одмаклим стадијумима болести, тумор директно инфилтрише зид мокраћне бешике, ректума или сигме. Присуство удаљених метастаза је најчешће у илијачним и парааорталним лимфним нодусима (47). Касније, путем *ductus thoracicus*-а, метастазе се шире у медијастиналне и супраклавикуларне лимфне нодусе. Након инвазије венских крвних судова, туморске ћелије путују до удаљених органа. У метастатској фази болести, најчешћа метастатска жаришта лоцирана су на мозгу, костима и плућима (29,48).

1.8. Патофизиолошки аспекти премалигних лезија грлића материце

Премалигне промене грлића материце се најчешће идентификују у току редовних гинеколошких прегледа или скрининг програма, а дефинишу се на основу колпоскопског и цитолошког налаза. Цервикалне интраепителне неоплазије (енг. *cervical intraepithelial neoplasia* - CIN) представљају дијапазон преканцерских лезија од ниског до високог градуса. CIN-1 захвата једну трећину висине цервикалног епитела и у више од 60% случајева се у потпуности реституише у току једне године без третмана, а захваљујућу локалном имунском одговору (49). Промене вишег градуса, CIN-2 и CIN-3, захватају 2/3 или читаву дебљину епитела и уколико се не третирају, прогредирају ка инвазивном карциному. Дијагноза нискоградусних сквамозних интраепителних лезија (енг. *low-grade squamous intraepithelial lesions* - LSIL) у коју спада CIN-1, поставља се на основу *Papanicolaou* теста. Сквамозне лезије високог градуса (енг. *high-grade squamous intraepithelial lesions* - HSIL), у које спадају CIN-2 и CIN-3, дијагностикују уз помоћ *Papanicolaou* теста и често захтевају колпоскопску потврду и биопсију. Постојање ових промена захтева интензивније праћење и у високом проценту захтева лечење. Некомплетна ексцизија преканцерских промена дешава се у 5 до 10% случајева, док се ризик за рекурентни или резидуални CIN-2 значајно повећава уколико су ивице ресекције позитивне (50). Међутим, HPV-позитивност након третмана, значајнији је предиктор лошег исхода него позитивне ивице ресекције (51). Инциденција карцинома грлића износи 39/100000 жена годишње након третмана преканцероза, што представља три пута виши ризик у односу на општу популацију (50). Већина интраепителних и инвазивних тумора је моноклонална, што иде у прилог чињеници да постоји интраепителна фаза тумора која претходи настанку инвазивног тумора (49). Ово запажање је допринело да се карцином грлића материце сврста у групу „превентабилних тумора“.

Када се говори о премалигним лезијама грлића материце, углавном се мисли на лезије пореклом од сквамозних ћелија. За разлику од њих, знатно мање пажње посвећује се премалигним лезијама аденокарцинома који настаје из ендocerвикалних жлезданих ћелија (52). Атипичне glandуларне ћелије налазе у око 0,1 до 2,1% узорака *Papanicolaou* теста. Међутим, 9-38% жена са овом диганозом има и CIN-2, CIN-3 или аденокарцином *in situ* (53). Занимљиво је да и ендocerвикални епител показује вишестадијумске преканцерске промене које почињу у виду ендocerвикалне дисплазије, ниског или високог степена, која сеже до 2/3 висине епитела. Жлезде су са абнормалним профилем и неправилним гранањем и пупљењем. Дисплазија ниског степена представља спектар промена које се по карактеристикама налазе између

нормалног изгледа и дисплазије високог степена (54). Наведене промене, уколико довољно дуго перзистирају, касније прогредирају у аденокарцином *in situ*, који се ретко дијагностикује у клиничкој пракси и то углавном код жена старосне доби између 39 и 46 година (55,56).

1.9. Дијагностички аспекти карцинома грлића материце

Циљ свих дијагностичких процедура карцинома грлића материце је да се болест детектује у преинвазивној фази болести, када су опције лечења и исход третмана далеко повољнији. Иницијална дијагностика започиње клиничким прегледом који се састоји од инспекције, палпације ингвиналних и супраклавикуларних лимфних нодуса, гинеколошког прегледа, бимануелног ректалног прегледа и налазима лабораторијских анализа. Када промене сквамозелуларног епитела постану клинички видљиве у току гинеколошког прегледа, углавном су већ проширене на спољашње ушће грлића. Макроскопски, изглед промена зависи од порекла и величине тумора, степена некрозе и начина раста. Егзофитични тип карцинома грлића материце расте изван равни епитела грлића као мека папиларна и полипоидна формација ирегуларне површине, која контактено крвари. Ендофитични тип инфилтрише околне, пре него површне структуре, и карактерише га чврста, фиброзна конзистенција, док је грлић у целости ретрахован. Некротични тип се одликује масивном некрозом са секундарном инфекцијом и хеморагијом, уз деструкцију грлића и проксималног дела вагине.

Табела 1. Цервикална цитологија - *Bethesda* систем извештавања

| |
|--|
| 1. Нема интраепителне лезије или малигнитета |
| 2. Остало (нема потврде за неоплазију, ненеопластичне варијације у изгледу ћелија, присутни микроорганизми, ћелије ендометријума код жена старијих од 45 година, остало) |
| 3. Присутна абнормалност епителних ћелија |
| Сквамозне ћелије |
| <ul style="list-style-type: none"> • атипична сквамозних ћелија (енг. <i>atypical squamous cells - ASC</i>) • атипична ћелија недефинисаног значаја (енг. <i>atypical squamous cells undetermined significance - ASC-US</i>) • не може се искључити HSIL - (ASC-H) • LSIL: блага дисплазија, CIN-1 или интраепителна неоплазија • HSIL: умерена и озбиљна дисплазија, CIN-2 и CIN-3 |
| Сквамоцелуларни карцином |
| <ul style="list-style-type: none"> • ендоцервикалне ћелије • ендометријалне ћелије • glandуларне ћелије • ендоцервикалне ћелије • ендометријалне ћелије • ендоцервикални карцином <i>in situ</i> |
| Ендоцервикални аденокарцином |
| <ul style="list-style-type: none"> • ендометријални • екстраутерини • остали |
| Остале малигне неоплазме |

Након инспекције грлића материце, приступа се цитолошкој анализи по *Papanicolaou*. Метода се заснива на чињеници да се малигне ћелије лакше љуште у односу на здраве. Амерички колеџ акушера и гинеколога (енг. *American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG*) предлаже да се *Papanicolaou* тест понавља на

сваке три године код жена старости од 21 до 29 година. Бетезда систем (енг. *Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*) установљен је 1988. године са циљем стандардизације цитолошких описа и извештаја и процене адекватности узорака, опште категоризације и дефинисања описне дијагнозе (57). Доступне су две методе за анализу цитолошких узорака, конвенционална и течна цитологија (енг. *liquid based cytology*). Течна цитологија је много прецизнија метода обзиром да се може одржати реална конституција и морфологија свих ћелијских типова 24 месеца на собној температури (58). На основу овог система за извештаје цервикалне цитологије, резултати се могу сврстати у три категорије (Табела 1).

Премалигне и малигне промене на грлићу материце се најчешће испољавају у виду ерозија или еритематозних плоча које су *Lugol* позитивне при извођењу *Schiller*-овог теста. Након премазивања свих делова грлића, врши се инспекција под колпоскопом са увећањем од 20 пута. Суспектне лезије се лошије пребојавају јер се боја слабије везује за ћелије које имају мање гликогена (58). Сензитивност и специфичност колпоскопије се повећава када се примењује са *Papanicolaou* и HPV тестом. Америчко удружење за колпоскопију и цервикалну патологију (енг. *American Society of Colposcopy and Cervical Pathology - ASCCP*) сугерише да је колпоскопија обавезна код HPV-позитивних жена са ASC-US налазом, LSIL промена у специфичним случајевима или у ситуацији када постоји више од 4% вероватноће за CIN-3+ (32). Могуће је добити позитивне цитолошке резултате, иако постоји негативан колпоскопски налаз. Висок ризик за настанак CIN-2 и CIN-3 одговара карактеристикама позитивног цитолошког налаза, и не мора увек одговарати колпоскопском налазу, што се углавном јавља у присуству високоризичних генотипова HPV вируса.

HPV генотипизација изводи се са циљем идентификације HPV субтипа, као и диференцирања на нискоризичне и високоризичне субтипове. Тестирање се може вршити есејима за хибридизацију нуклеинских киселина (енг. *polymerase chain reaction - PCR*) или уз помоћ есеја за амплификацију сигнала и нуклеинских киселина (енг. *Western blot*) (58).

Испитивање се, у клинички нејасним случајевима, наставља циљаном биопсијом, конизацијом и ендоцервикалном киретажом (59). Код особа које имају повећан ризик за настанак карцинома грлића са позитивним цитолошким налазом, потребно је узети биоптате ткива са сва четири квадранта грлића и начинити патохистолошку верификацију свих исечака (60,61). Ендоцервикална киретажа се предлаже женама старости преко 45 година са HPV инфекцијом или женама старости 30 и више година са HSIL, ASC-H или у другим случајевима, када није могуће са сигурношћу одредити тачну природу лезије (62). Биопсија се саветује у свим случајевима када је неопходно утврдити природу промена на грлићу. Код нулипара је треба спроводити пре него конизацију. Препорука је да се спроводи под контролом колпоскопа (63). Након учињене биопсије или киретаже цервикалног канала, потребна је патохистолошка и имунохистохемијска анализа.

Конизација грлића материце представља дијагностичку и терапијску процедуру HSIL и LSIL промена. Конична ексцизија грлића се изводи уклањањем лезије и унутрашњости зоне трансформације уз помоћ скалпела. Индикације за ову процедуру су CIN-2/3, карцином *in situ* и сквамoцелуларни карцином стадијума 1A1 код особа код којих постоји жеља за очувањем фертилитета (64). Код болесница са абнормалним цитолошким налазом може се спровести дубока ексцизија велике петље зоне трансформације (енг. *large loop excision of the transformation zone - LLETZ*) која се врши уз помоћ дијатермијске електроде са минималним оштећењем околног ткива (65).

Течна биопсија идентификује слободну циркулишућу ћелијску ДНК која се заснива на детекцији ДНК нормалних и туморских ћелија. Ниво циркулишуће ДНК у плазми, као предиктивни фактор, може бити повезан са одговором на примењено лечење и може указивати на даљи ток болести (66,67). Годишње тестирање на присуство ДНК хуманог папилома вируса у току прве две године праћења може издвојити болеснице које су у већем ризику за релапс болести (68).

Доступни туморски маркери се рутински не анализирају, обзиром да нису високо специфични за карцином грлића материце. Сквамозни ћелијски карциномски антиген (енг. *squamous cellular carcinoma antigen* - SCCAg) и карциномски антиген (енг. *carcinoembryonic antigen* - СЕА) маркери су са највећом сензитивношћу, али су ниско специфични. Претерапијски ниво SCCAg корелира са стадијумом болести, лошијом прогнозом и радиорезистенцијом тумора, док посттерапијски скок нивоа SCCAg може указивати на релапс болести (69,70).

Септини који чине фамилију гуанозин три-фосфат (енг. *guanosine triphosphate-GTP*) везујућих протеина учествују у формирању цитоскелета, ћелијској деоби и туморогенези. Повећана метилација протеина верификована је код многих тумора. Такође, нађено је да хиперметилација септина 9 (SEPT9) са високом стопом сензитивности и специфичности може указивати на појаву карцинома грлића материце, док прекомерна експресија овог протеина у тумору указује на радиорезистенцију тумора (71). Слично, нисходна регулација SET-домена протеина 3 (енг. *SET domain protein 3* - SETD3) утиче на појаву радиорезистенције, што лоше утиче на исход лечења (72,73).

1.10. Примена софистицираних визуализационих дијагностичких метода

Увођење нових, софистициранијих дијагностичких процедура допринело је квалитетнијој дијагностици и индивидуализацији лечења. Минимум иницијалних дијагностичких метода неопходних за процену степена проширености болести су радиографија грудног коша у два правца, ултрасонографија, компјутеризована томографија (енг. *computed tomography* - СТ) и магнетна резонанца (енг. *magnetic resonance imaging* - MRI) абдомена и мале карлице. У додатне дијагностичке процедуре спадају СТ урографија, интравенска урографија или ултразвучни преглед бубрега, цистоскопија, ректосигмоидоскопија и СТ грудног коша. Примена свих метода базира се на дефинисању присуства и екстензивности тумора, процени статуса регионалних лимфних нодуса, евалуацији терапијског одговора и детекцији рецидива болести.

СТ метода са интравенским контрастом помаже у диференцирању здравог ткива од поља некрозе и улцерације. Малигно измењени грлић се обично презентује као увећана хипоинтензна зона, са или без инвазије проксималног дела вагине и параметрија. Такође, могу се детектовати увећани лимфни нодуси, али без поуздане анализе њихове архитектуре.

Далеко супериорнија метода у односу на СТ је MRI због боље контрастне резолуције и мултипланарних могућности за анализу грлића материце. Ова метода прецизније дефинише спољашње ивице тумора и присуство инфилтрације околних меких ткива и статус лимфних нодуса. T2 секвенца обезбеђује детаљну анализу нормалне материчне и цервикалне анатомије, ендоцервикалних промена и даје информације о екстензивности болести. Измењен грлић се презентује појачаним сигналом на T2 секвенци који је ограничен околном стројом. MRI је поуздан у детекцији инвазије параметрија у 95% случајева (74). Добра резолуција представља значајан бенефит када је у питању делинеација резидуалног туморског ткива. Могућности савремених MRI апарата могу се користити у току планирања транскутане радиотерапије (енг. *external beam radiotherapy* - EBRT) и 3D брахитерапије (75).

Карцином грлића у раном стадијуму открива се са сензитивношћу од 52%, док је за локално одмаклу фазу болести сензитивност знатно виша - 88% (76). Шема раста тумора на MRI може указивати на дужину преживљавања и локорегионалну контролу болести (77). Овај дијагностички модалитет, са високом сензитивношћу, може да детектује позитивне пелвичне и парааорталне лимфне нодусе (76). Уколико се користи дифузијски коефицијент (енг. *diffusion-weighted* - DW) MRI имицинг, на основу измене у приказивању дифузијског коефицијента могуће је праћење одговора на примењено лечење (78,79). Наведена процедура се заснива на биолошкој ткивној сензитивности са локалним карактеристикама молекуларне дифузије, односно воде. Квантитативна процена се заснива на мерењу дифузијског коефицијента и обезбеђује да се, са високом сигурношћу, могу диференцирати бенигне од малигнух промена грлића материце.

Примена позитрон-емисионе компјутеризоване томографије са флуороредоксиглукозом (енг. *positron emission tomography with fluorodeoxyglucose* - ^{18}F FDG - PET-CT) помаже у диференцирању промене на основу повећаног, аберантног метаболизма глукозе који ограничава тумор и захваћене лимфне нодусе. Знатно је сензитивнија метода у односу на CT и MRI. ^{18}F FDG-PET-CT интегрише анатомски и функционални имицинг (76). Присуство метастаза у лимфним нодусима један је од најбитнијих фактора који утиче на избор лечења и прогнозу болести. Позитивност лимфних нодуса се одређује на основу њиховог дијаметра од преко 10 mm. У савременој онкологији ^{18}F FDG-PET-CT је од изузетног значаја у планирању радиотерапије јер са високом специфичношћу може издвојити захваћене лимфне нодусе или удаљене метастазе (80). Хетерогеност тумора у преузимању ^{18}F FDG може потенцијално указивати на регије где је неопходна ескалација дозе у току примене радиотерапије (81). Најновије препоруке Националне заједничке мреже за рак (енг. *National Comprehensive Cancer Network- NCCN Version 2.2020 - July 24, 2020*) сугеришу примену ^{18}F FDG-PET-CT у за праћење болесника оболелих од карцинома грлића материце према PET критеријумима за процену одговора солидних тумора (енг. *PET response criteria in solid tumors - PERCIST*) након окончаног третмана обзиром на поузданост у диференцијацији локорегионалног или удаљеног рецидива болести (82,83,84).

1.11. Патохистолошка класификација карцинома грлића материце

У складу са препорукама WHO из 2014. године, малигни тумори грлића материце деле се на туморе пореклом од сквамoцелуларног епитела, жлезданог епитела и остале типове који су знатно ређи (Табела 2) (85). Нова класификација је измењена на основу имунохистохемијских анализа и интегрисала је неуроендокрине туморе. Поред одређивања патохистолошког типа, тумор дефинише и његов градус који представља степен диференцијације. Такође, за прецизније анализе узорака користе се и имунофлуоресцентна и имунохистохемијска бојења.

Сквaмоцелуларни подтипови чине око 80% свих тумора грлића материце, али се са увођењем све квалитетнијих мера превенције, њихова учесталост смањује. На основу степена инвазивности, као посебни ентитети се издвајају карцином *in situ* и рано инвазивни карцином (85).

За разлику од WHO класификације, која се искључиво базира на морфолошким карактеристикама тумора, новим Интернационалним критеријумима за класификацију аденокарцинома (енг. *International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification* - IECC) обједињене су етиологија, биолошка природа и морфолошка слика тумора (85,86). У последње време повећана је инциденција инвазивног аденокарцинома и креће се и до 25% свих цервикалних карцинома (Табела 3) (87). Као главни етиолошки фактори за настанак овог тумора наводе се примена контрацептива,

али и HPV инфекција, која је варијабилно заступљена и зависи од географског региона, подтипа тумора и метода детекције (86). Важно је узети у обзир аспект да макроскопски грлић може изгледати уобичајено. Рана фаза болести протиче асимптоматски, када само абнормални цитолошки налаз може указивати на промене у гландуларном епителу.

Табела 2. Хистопатолошка класификација малигнух тумора грлића материце (WHO из 2014. године)

| Хистолошки тип | Хистолошки подтип |
|--|--|
| Епителијални тумори | <ul style="list-style-type: none"> • сквамозелуларни (кератинизирајући, некертинизирајући, базалоидни, верукозни, папиларни, налик лимфоепителиому) • рани инвазивни (микроинвазивни) сквамозелуларни • сквамозелуларни карцином <i>in situ</i> |
| Гландуларни тумори | <ul style="list-style-type: none"> • аденокарцином (ендоцервикални, интестинални и вилогландуларни муцинозни, ендометроидни, <i>clear cell</i> аденокарцином, мезонефрички аденокарцином • рани инвазивни аденокарцином • аденокарцином <i>in situ</i> • други епителијални тумори (карциноид примарно цервикалног порекла, <i>glassy cell</i> карцином, аденоид цистични и аденоид базални карцином грлића • неуроендокрини тумори (атипични цервикални карциноид, ситноћелијски карцином грлића, крупноћелијски неуроендокрини карцином грлића • недиферентовани карцином грлића |
| Мезенхимални тумори | <ul style="list-style-type: none"> • лејомиосарком • нискоградусни ендометроидни стромални сарком грлића • недиферентовани ендоцервикални сарком • алвеоларни сарком грлића • цервикални ангиосарком |
| Миксни епителијални и мезенхимални тумори | <ul style="list-style-type: none"> • карциносарком (малигни <i>Mullerian</i>-ов миксни тумор) • аденосарком • <i>Wilms</i>-ов тумор |
| Меланоцитични тумори | <ul style="list-style-type: none"> • примарни цервикални малигни меланом |
| Лимфоидни и хематопоетски тумори | <ul style="list-style-type: none"> • малигни лимфом • цервикална леукемија |
| Остали тумори | <ul style="list-style-type: none"> • тумори пореклом од герминативних ћелија |
| Секундарни тумори | <ul style="list-style-type: none"> • метастазе |

Неуроендокрини тумори чине од 0,9 до 1,5% свих тумора грлића материце (88). Ови тумори припадају групи ретких и агресивних тумора са изузетно лошом прогнозом. Честе су манифестације паранеопластичног синдрома (*Cushing*-ов синдром, карциноид синдром, хипогликемија и синдром неадекватне секреције антидиуретског хормона). Дијагноза се поставља на основу имунохистохемијских анализа и хистолошке презентације.

Тумори мезенхималног порекла се ретко дијагностикују на грлићу материце. Одликују се изузетно лошом прогнозом, а терапијске могућности су лимитиране.

Секундарни тумори јављају се у 1 до 2% свих тумора грлића. Најчешће настају као последица ширења тумора гинеколошке регије *per continuitatem* или метастазирања карцинома дојке и плућа (89).

Табела 3. Интернационални критеријуми за класификацију аденокарцинома

| HPV статус аденокарцинома | Субтип аденокарцинома |
|--|---|
| Ендоцервикални аденокарцином повезан са HPV-ом | |
| Ендоцервикални аденокарцином који није повезан са HPV-ом | <ul style="list-style-type: none"> • гастрични тип • <i>clear cell</i> • ендометроидни • мезонефрички • мисцеланеосни и остали неспецифични типови (енг. <i>not otherwise specified</i> - NOS) |

1.12. Критеријуми за дефинисање стадијума болести

У претходним деценијама, степен проширености болести заснивао се искључиво на клиничком прегледу. Данас се стадијум болести процењује клинички, али и на основу дијагностичких визуализационих метода (90). Болест се стадира према критеријумима VIII издања Тумор-нодус-метастаза (енг. *Tumor Nodus Metastasis* - TNM) и класификације Интернационалне федерације за гинекологију и акушерство из 2018. године (фра. *Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique* - FIGO) (Табела 4) (91,92). Иако се терапијски курс и прогноза болести најчешће сагледавају уз помоћ FIGO класификације, стадијум болест је потребно одредити на оба начина (92).

Новом FIGO класификацијом редефинисани су стадијуми болести и према томе модификовани ставови о терапијским опцијама. Када је локално одмакли карцином грлића материце у питању, у оквиру трећег стадијума болести издвојени су подстадијуми ПС1 и ПС2, који пелвичну и парааорталну лимфаденопатију сврставају у посебне групе, што утиче на избор третмана. Замерке на нови начин стадирања односе се на занемаривање броја и величине патолошки измењених лимфних нодуса јер ови параметри утичу на прогнозу болести и дугорочно преживљавање болесница (93).

Коректно одређивање стадијума болести побољшава прогнозу и преживљавање болесница. Клинички преглед са великим степеном сигурности може указати на приближну величину тумора, захваћеност параметрија и бочних зидова карлице. Код оболелих са лошом прогнозом, примењује се агресивнији третман.

Табела 4. FIGO стадијуми карцинома грлића материце из 2018. године

| Стадијум болести | Опис |
|------------------|--|
| I | Карцином је стриктно ограничен на грлић материце |
| IA | Инвазивни карцином који може бити дијагностикован само микроскопски, са максималном дубином инвазије <5 mm [*] |
| IA1 | Измерена стромална инвазија дубине <3 mm |
| IA2 | Измерена стромална инвазија дубине ≥3 mm и <5 mm |
| IB | Инвазивни карцином дубине инвазије ≥5 mm, лезија ограничена на грлић материце ^{**} |
| IB1 | Инвазивни карцином ≥5 mm дубине стромалне инвазије и <2 cm у највећој димензији |
| IB2 | Инвазивни карцином ≥2 cm и <4 cm у највећој димензији |
| IB3 | Инвазивни карцином ≥4 cm у највећој димензији |
| II | Карцином се шири изван материце, али не захвата горњу трећину вагине или зид карлице |
| IIA | Ширење тумора је ограничено на горњу трећину вагине без ширења на параметрија |
| IIA1 | Инвазивни карцином <4 cm у највећој димензији |
| IIA2 | Инвазивни карцином ≥4 cm у највећој димензији |
| IIB | Тумор захвата параметрија, али се не шири на зид карлице |
| III | Карцином захвата доњу трећину вагине са или без ширења на зид карлице са или без хидронефрозе или дисфункцијом бубрега и/или захватања карлице и/или парааорталних лимфних нодуса ^{***} |
| IIIA | Карцином захвата доњу трећину вагине, са ширењем на зид карлице |
| IIIB | Ширење на зид карлице и/или хидронефроза или дисфункција бубрега (у одсуству постојања другог узрока) |
| IIIC | Захватање пелвичних и/или парааорталних лимфних нодуса, без обзира на величину тумора и проширеност (са <i>r</i> и <i>p</i> нотацијама) ^{***} |
| IIIC1 | Присуство метастаза у пелвичним лимфним нодусима |
| IIIC2 | Метастазе у парааорталним лимфним нодусима |
| IV | Карцином се шири у малу карлицу или захвата (што је биопсијом потврђено) мукозу мокраћне бешике или ректума (булозни едем, као такав, није критеријум за класификацију стадијума IV) |
| IVA | Ширење на припадајуће пелвичне органе |
| IVB | Ширење на удаљене органе |

Када постоји недоумица, доделити нижи стадијум болести.

* Имицинг и патологија се могу користити, ако су доступни, за допуну клиничких налаза с обзиром на величину и обим тумора, у свим фазама.

** Захватање васкуларних/лимфних простора не мења стадијум болести. Више се не узима у обзир латерална екстензија лезије.

*** Додавање нотација *r* (имицинг) и *p* (патологија) да би се показали налази који се користе за доделу стадијума IIIC. Пример: ако имицинг указује на метастазе у карличним лимфним нодусима, стадијум болести би био IIIC1r, а ако се потврди патолошким налазима, то би био стадијум IIIC1p. Увек се мора документовати врста модалитета снимања или техника патологије.

1.13. Прогноза болести

Прогноза болести зависи од бројних фактора који имају потенцијал да укажу на њен исход. Прогностички фактори могу бити од користи при одабиру адекватног избора терапије, сходно чему се у свакодневној пракси индивидуално евалуирају и процењује њихов синергистички утицај. Зависе од индивидуалних карактеристика болеснице, параметара везаних за тумор и стадијум болести, примењених терапијских модалитета и присуства или одсуства одређених биомаркера.

Бројне студије су испитивале значај HPV статуса болесница у домену прогнозе болести (94). У већини случајева показано је да присуство HPV инфекције указује на бољу прогнозу (95-98). У мета-анализи Li-а и сарадника показано је да присуство HPV ДНК у ћелијама карцинома грлића материце указује на бољу прогнозу са дужим преживљавањем до прогресије болести (енг. *progression free survival* - PFS) и дужим укупним преживљавањем (енг. *overall survival* - OS) (94). Сматра се да HPV негативни карциноми поседују агресивније мутације p53 тумор-супресорског гена и већи метастатски потенцијал (94,100,101). Показано је да прогноза болести зависи и од типа HPV инфекције. Тако, болеснице инфициране HPV-18 типом имају лошију прогнозу и већу стопу рецидива за разлику од HPV-16 позитивних (102,103). Инфекција HPV-16 или мултиплим HPV типовима показатељ је лошијег одговора на радиотерапију (104,105).

Имуногеност овог тумора потиче од перзистентне инфекције високоризичним HPV вирусним онкотиповима. Локални имунски одговор на перзистентну HPV инфекцију кључна је одредница за карциногенезу (106-109). У прилог улоге коју имунски систем има у развоју карцинома грлића материце говори и чињеница да је инциденција цервикалне дисплазије удружена са HPV инфекцијом знатно виша код имуносупримираних болесница. Код здравих жена је показано да је снажан одговор на E2 и E6 удружен са повећаном продукцијом интерферона γ (енг. *interferon γ* - IFN- γ) и интерлеукина-5 (енг. *interleukin* - IL) у CD4⁺ Т лимфоцитима, а да се регресија нискоризичне HPV инфекције приписује активности CD4⁺ Т лимфоцита у гениталним лезијама (110). Међутим, код болесница са цервикалним карциномом уочен је неадекватан одговор Т лимфоцита који је условљен смањеном експресијом главног хистокompatибилног комплекса (енг. *major histocompatibility complex* - MHC) молекула I класе на туморским ћелијама, а неопходних за покретање имунског одговора на малигно трансформисане ћелије (111,112,113).

Лимфоцити, присутни у туморском миљеу (енг. *tumour infiltrating lymphocytes* - TILs) рефлектују слику имунског одговора организма. Наиме, присуство цитотоксичких (CD8⁺T) и помоћничких Т (CD4⁺) лимфоцита корелира са дужим преживљавањем, док повећано присуство Т регулаторних лимфоцита (енг. *T regulatory cells* - Tregs) у епителу тумора креира имуносупресивну средину, погодну за развој тумора (114,115). Формирање неоантигена, као последица соматских мутација у туморским ћелијама, индукује активацију цитотоксичких Т лимфоцита, али истовремено подстиче имунски одговор у коме учествују и супресивни механизми, што за последицу има смањену способност имунског система да елиминише туморске ћелије (107,116-118). Често постоји преминација Th2 субпопулације лимфоцита, у спреси са смањеним Th1 цитокинским, проинфламаторним профилем (119). Сматра се да туморске ћелије оркестрирају Th2 поларизацију продукцијом IL-4 и инхибицијом продукције IFN- γ у ефекторским Т лимфоцитима (120-122). У серуму и туморском ткиву болесница са карциномом грлића материце, детектована је повећана концентрација IL-10 и трансформишући фактор раста- β 1 (енг. *transforming growth factor* - TGF- β 1), која расте са еволуцијом лезије (122,123), показујући да дефектна имунска микросредина може бити индукована овим имуносупресивним цитокинима, односно фаворизовати перзистенцију HPV-а и прогресију цервикалног карцинома (121).

Значајни фактор у адекватном имунском одговору и битан предиктивни показатељ представља и васкуларни систем, који, осим што доставља нутријенте, доставља и ћелије имунског система у туморску микросредину. Неоангиогенеза, стимулирана фактором раста васкуларног ендотела-А (енг. *vascular endothelial growth factor* - VEGF), ангиопоетином-2 (енг. *angiopoietin-2* - ANGPT2), фактором раста

фибробласта (енг. *fibroblast growth factors* - FGFs) повезана је са лошијим преживљавањем (124,125,126). Хипоксија индуцибилни фактор 1 α (енг. *hypoxia-inducible factor-1 α* - HIF-1 α) регулише раст, метастазирање и ангиогенезу посредством VEGF. Такође, има улогу у повећању толеранције туморског ткива на хипоксију, што отежава приступ имунским ћелијама, хемиотерапеутицима и утиче на лошији одговор тумора на примењену радиотерапију (127).

Запажено је да аберантна експресија микро рибонуклеинске киселине (енг. *micro ribonucleic acid* - miRNA) корелира са агресивношћу тумора, док је смањена експресија miR-877 повезана са вишим FIGO стадијумом болести и појавом нодалних метастаза (128). ДНК метилација регулише miRNA, miR-375 и miR-196a-1, а метилациони статус промотера различитих гена може утицати на прогнозу болести. Лоша регулација потенцира патофизиолошко напредовање карцинома грлића материце. Студија Xie-а и сарадника указује да је хиперметилација CCDC136, ABCG2, CYP26A1 и TNNI3 гена повезана са дужим OS (129).

Налази стандардних лабораторијских анализа могу указивати на прогнозу болести (130). Наиме, познато је да анемија изузетно лоше утиче на дугорочну прогнозу и смањује петогодишњи PFS на 33,2%, уколико је ниво хемоглобина испод 12,5g/dL (131). Хипоксична средина редукује ефекат радиотерапије и хемиотерапије. Претерапијске вредности лимфоцита и присуство лимфопеније у другој недељи третмана, као и њихов однос, могу утицати на прогнозу болести и преживљавање (132). Подаци из литературе показују да је претерапијски ниво неутрофила преко 7×10^3 /mL повезан са лошијом прогнозом, док повишен ниво неутрофила у иницијалној недељи хемио и радиотерапије утиче на лошију локорегионалну контролу болести и смањење OS и PFS. Исти ефекат има и повишен претерапијски ниво тромбоцита (133). Висок претерапијски и постерапијски ниво Ц-реактивног протеина и лактат-дехидрогеназе (енг. *lactic dehydrogenase* - LDH) могу бити повезани са лошим OS (134).

Прогноза болести је у највећој мери повезана са иницијално процењеним стадијумом болести. Поред тога, на прогнозу болести утиче патохистолошки тип и величина тумора, хистолошки и нуклеарни градус, захваћеност параметрија и лимфних нодуса. Независни предиктор лошег исхода је виши FIGO стадијум болести, нарочито преко IIIB што је у корелацији са лошим општим стањем болеснице и већим процентом компликација у току третмана (135). Петогодишње преживљавање болесница у II FIGO стадијуму болести износи 50 до 70%, док се у III стадијуму креће од 30 до 50% (136). За разлику од ранијих, новија студија Tian-а и сарадника указује да нема значајне разлике у преживљавању оболелих од аденокарцинома или сквамозелуларног карцинома, већ да преживљавање зависи од FIGO стадијума, примене хемиотерапије, расе, примене EBRT са брахитерапијом (137).

Перзистентна лимфаденопатија издваја се као независан предиктивни чинилац OS. Метастазе у пелвичним лимфним нодусима присутне су код 4,8 до 40% болесница. У одсуству пелвичне лимфаденопатије, добра регионална контрола болести се постиже у око 80% случајева (138). У раним стадијумима болести, без присутне лимфаденопатије, петогодишње преживљавање болесница износи преко 90%, за разлику од болесница са лимфаденопатијом код којих се креће од 25 до 50% (139). У студији Гинеколошко онколошке групе (енг. *Gynecologic Oncology Group* - GOG) показано је да парааортална и пелвична лимфаденопатија, величина тумора и старост болесница утичу на PFS и OS код болесница са локално одмаклим карциномом грлића материце (140). Идентификација утицаја пелвичне и парааорталне лимфаденопатије на прогнозу болести и преживљавање условила је измене у FIGO класификацији из 2018. године (141). Новија студија спроведена у Кини указује да на преживљавање утиче и број позитивних лимфних нодуса, њихов волумен и дијаметар (93). Слично, Kim и

сарадници су утврдили да је са лошом прогнозом повезан број позитивних лимфних нодуса и претерапијски ниво SCC-Ag (138).

На прогнозу болести, поред индивидуалних особина и општег стања болеснице, значајно утичу и коморбидитети (143). Утврђено је да присуство дијабетес мелитуса и хиперинсулинемије може бити у корелацији са лошијом прогнозом и краћим преживљавањем.

Старост може представљати изузетно значајан прогностички фактор. Показано је да се код старијих болесница, дијагноза поставља најчешће када је болест већ у одмаклој фази, а да су због година старости, лошег општег стања и присуства коморбидитета болеснице најчешће лечене мање агресивним терапијским модалитетима. Лечење је углавном праћено вишом стопом развоја компликација. Старије болеснице чешће одбијају примену брахитерапије, што значајно утиче на исход лечења и OS (144).

Детаљном анализом прогностичких фактора могуће је издвојити болеснице које имају повећани ризик за настанак компликација у току и након третмана, рану прогресију болести и краће преживљавање. Издвајање ризичних група захтева добро организован систем праћења и контроле болесница. Како би се што лакше антиципирала прогноза болести и дужина преживљавања, у оквиру Програма за преживљавање, епидемиологију и завршне резултате (енг. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program - SEER*) развијени су системи номограма који на основу социо-демографских, клиничких и параметара удружених са особинама тумора и проширеношћу болести, могу предвидети дужину трогодишњег и петогодишњег преживљавања (145).

1.14. Терапијски аспекти локално одмаклог карцинома грлића материце

У складу са NCCN препорукама, златни стандард у лечењу локално одмаклог карцинома грлића материце према FIGO класификацији из 2018. године обухвата три главна терапијска модалитета који интегришу примену хемиопотенцијације уз истовремену примену EBRT и брахитерапије (83). Овај вид лечења побољшава OS за 5 до 8%, PFS за 5 до 9% и редукује ризик за релапс болести од 40 до 60% (146,147). У случају постојања пелвичне лимфаденопатије саветује се пелвична EBRT уз истовремену примену хемиотерапије и брахитерапије. Код верификоване парааорталне лимфаденопатије у III-IV FIGO стадијуму болести, саветује се примена EBRT проширеним пољима (енг. *Extended-field - EBRT*) са истовременом применом хемиотерапије, а потом и брахитерапије (83).

1.14.1. Радиотерапија

Радиотерапија представља локални, односно локорегионални вид лечења и има за циљ да уништи малигне ћелије тумора, а да притом максимално поштеди околно здраво ткиво. Резултати претходних студија су показали да се болеснице са локално одмаклим карциномом грлића материце одликују високом стопом релапса болести, уколико су лечене само радиотерапијом (148). Примена радикалне радиотерапије уз хемиопотенцијацију обезбеђује бољу контролу болести уз побољшање PSF и OS. Успех лечења огледа се у осетљивости тумора и околних органа на радиотерапију и зависи од више фактора, а првенствено од општег стања болеснице, величине и типа тумора, стадијума болести, иницијалних резултата лабораторијских анализа, дужине третмана, примењене терапијске дозе и технике зрачења. Карцином грлића материце припада групи умерено сензитивних тумора на зрачење. За већину тумора већа терапијска доза гарантује бољу контролу болести и квалитетније лечење. Лимитирајући фактор

представља радиотолеранција околних органа од ризика, док грлић материце и проксимални део вагине толеришу високе радијационе дозе (83,146-148).

1.14.1.1. Транскутана радиотерапија

Телерадиотерапија, односно EBRT, представља примену високоенергетског зрачења са извесне удаљености од „мете“, односно тумора. Спроводи се на линеарном акцелератору, фотонима високе енергије од 6 до 15 MV, терапијском дозом од 45 до 50,4 Gy најчешће стандардним режимом фракционисања са 1,8 до 2 Греја (Gy) дневно. У зависности од степена сложености планирања, разликујемо једноставне (конвенционална 2D радиотерапија - 2D-RT) и сложене технике (3D конформална техника (енг. *3-dimensional conformal radiotherapy* - 3D-CRT), интензитетом модулисана радиотерапија (енг. *intensity modulated radiation therapy* - IMRT), волуметријски-модулисана лучна терапија (енг. *volumetric modulated arc therapy* - VMAT) и друге) (149-152).

1.14.1.2. Конвенционална 2D радиотерапија

Фундаментална радиотерапијска метода је конвенционална 2D-RT техника. Сви остали модалитети настали су усавршавањем ове технике зрачења и побољшавањем њених перформанси. Планирање се изводи у две пројекције, а за одређивање граница зрачног поља могу се користити Рендген или СТ симулатор.

Зрачна терапија се спроводи применом 2 до 4 зрачна поља чије се димензије и облик дефинишу на основу коштаних структура на Рендген симулатору, док се облик зрачног снопа, у односу на тумор и органе од ризика, може се дефинисати и на основу одговарајућег СТ пресека који се налази у нивоу тумора. У овом случају за прорачун, дистрибуцију и анализу дозе зрачења користи се само један референтни снимак. Величина и облик поља зависе од стадијума болести и конституције болеснице. 2D-RT се најчешће изводи уз помоћ два супротна антериорно/постериорна (АП/ПА) поља или применом четири зрачна поља чије се равни секу под правим углом - *box* техника. Стандардна поља се користе у циљу хомогеног озрачивања тумора и регионалних лимфатика. Поштеда околног здравог ткива (танког црева, мокраћне бешике и ректума) спроводи се применом оловних блокова у угловима АП/ПА поља. У случају постојања парааорталне лимфаденопатије, користе се проширена поља.

Позиција болеснице се контролише на основу једног сагиталног и два латерална ласера, који су у просторији за симулацију и бункеру за зрачење постављени под истим геометријским условима, како би се осигурала репродукцибилност сваке радиотерапијске сеансе у односу на предвиђени план.

Ова техника се све ређе примењује, али се њен значај не сме занемарити, обзиром да се у многим земљама још увек чешће примењују једноставније радиотерапијске технике. Такође, у већини слабије развијених земаља не постоји адекватна покривеност радиотерапијским центрима. У прилог овој забрињавајућој чињеници говори истраживање спроведено 2014. године, у коме је установљено да од 139 земаља, по критеријуму Светске Банке (енг. *World Bank*) сврстаних у групу неразвијених и средње развијених, чак 55 земаља уопште нема радиотерапијске центре. У центрима који тек почињу лечење болесника радиотерапијом, препорука је кренути применом једноставнијих техника (149-152).

1.14.1.3. Сликком-вођена радиотерапија

Сликком-вођена радиотерапија (енг. *Image-guided radiotherapy* - IGRT) представља интерактивни режим који на дневном нивоу укључује евалуацију стања и

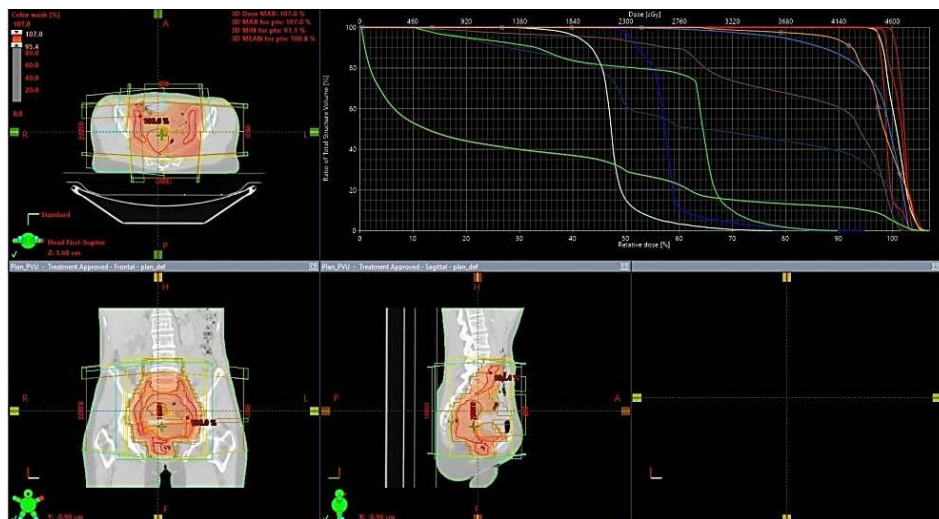
позиције тумора, односно циљног волумена, и болеснице, као и процену испоруке дневне дозе. Нове технике базирају се на примени савремених визуализационих метода, СТ, ПЕТ-СТ или MRI. Лимитирајући фактори за примену ових метода огледају се у високој цени третмана, дужем трајању процедуре и потребом за додатном едукацијом кадра. Значајни бенефити су побољшање локалне контроле болести и смањење стопе компликација оболелих од карцинома грлића материце.

Најкомплекснија варијанта IGRT јесте адаптивна радиотерапија (енг. *Adaptive radiotherapy*) која захтева често репланирање и прецизно прати анатомске и варијације циљног волумена у току радиотерапије (149-152).

1.14.1.4. 3D конформална радиотерапија

3D конформална радиотерапија спада у комплексну радиотерапијску технику која обезбеђује испоруку високе дозе на циљни волумен (енг. *target volume*) уз поштеду органа од ризика, што утиче на бољу контролу болести и смањење радијационе токсичности. Уз помоћ СТ визуализације и приказа структура у три димензије, креира се анатомски модел болеснице са реалним приказом структура. Процес почиње СТ симулацијом уз примену интравенског и пероралног контраста, за бољу визуализацију цревних вијуга, након чега следи контрола снимка и делинеација циљних волумена и органа од ризика и прескрипција терапијске дозе. Потребни су СТ пресеци дебљине 2,5 до 5 mm од нивоа првог лумбалног пршљена, или од десетог торакалног код парааорталне лимфаденопатије, до 5 mm испод интроитуса вагине.

Пре почетка третмана, изводи се верификација прецизности радиотерапијског плана и позиционирање болеснице. Важно је нагласити да се болеснице морају зрачити увек под истим условима, како би се смањио ризик од компликација и неуспеха третмана. Репродуцибилност положаја постиже се фиксирањем у пределу колена и стопала у положају супинације. Предња и бочне тетоваже служе за контролу бочне ротације и усклађују се са ласерима.



Слика 2. Приказ дистрибуције 95% изодозе у току планирања 3D-CRT (представљено црвеном бојом)

Ескалација дозе зависи од толеранције органа од ризика. За делинеацију циљних волумена користи се терапијски СТ са или без корегистрације са СТ, ПЕТ-СТ или MRI снимцима. Делинација циљног волумена и органа од ризика врши се у складу са препорукама Интернационалне комисије за радијационе јединице и мерења (енг. *International Commission on Radiation Units and Measurements - ICRU 50, ICRU 62* и

ICRU 83 које омогућавају стандардизацију поступка и смањење „*interobserver*“ варијација. Дефинисање циљних волумена при планирању 3D-CRT, обухвата следеће волумене:

- Укупна запремина тумора (енг. *gross target volume* - GTV) која интегрише укупну запремину тумора са захватањем околних структура и инволвиране лимфне нодусе.
- Клинички циљни волумен (енг. *clinical target volume* - CTV) обухвата читав утерус, јајнике, јајоводе, параметрија, широки и проксимални матерични лигамент и горњу половину вагине. У случају инфилтрације вагине, CTV се простире до интроитуса вагине. Доња маргина треба бити постављена 3 cm испод доње ивице тумора. CTV захваћених нодуса се дефинише уз помоћ маргине постављене на 1 cm од захваћених лимфних нодуса, или 0,7 cm на незахваћене.
- Планирани циљни волумен (енг. *planning target volume* - PTV) креира се додавањем изотропних маргина од 0,5 до 1 cm (152).

Интерфракцијско померање CTV тумора зависи од промена волумена бешике и ректума, али и промене облика и величине самог тумора, док CTV регионалних лимфних нодуса мање зависи од померања околних органа. Разлика у покретљивости одређених структура дефинише ширину CTV-PTV маргине.

Елективно озрачивање лимфних нодуса обухвата:

- Заједничке, спољашње и унутрашње илијачне лимфне нодусе који се дефинишу делинеацијом одговарајућих крвних судова уз формирање изотропне маргине од 7 mm. Када су захваћени заједнички илијачни лимфни нодуси, профилактичка радиотерапија проширеним пољима побољшава преживљавање (153).
- Оптураторне лимфне нодусе, који се у CTV укључују зоном ширине око 18 mm.
- Пресакралне лимфне нодусе који се дефинишу делинеацијом зоне широке 10 mm антериорно од вентралне стране првог и другог сакралног пршљена, без укључивања сакралних отвора.
- Ингвинофеморални лимфни нодуси се укључују у CTV једино код инфилтрације доње трећине вагине делинеацијом ингвинофеморалне ложе (149-153).

У EMBRACE II студији, сугерисано је да се код примене EBRT, делинеација лимфних нодуса спроводи на основу три групе ризика. У групи ниског ризика врши се делинеација лимфних нодуса мале карлице (унутрашњи и спољашњи илијачни, пресакрални и оптураторни), у групи средњег ризика врши се делинеација лимфних нодуса велике карлице (поред лимфних нодуса мале карлице обухвата заједничке илијачне, а некада и ингвиналне или мезоректалне лимфне нодусе и просторе), док група високог ризика обухвата лимфне нодусе велике карлице и парааорталне лимфне нодусе (154).

3D-CRT се најчешће спроводи *box* техником, а доза се прописује на PTV. У случају постојања патолошки увећаних пелвичних и парааорталних лимфних нодуса на PTV се апликује *boost* доза до 55-65 Gy (153). Дистрибуција дозе на циљни волумен и органе од ризика проверава се након анализе плана на дозно-волуменом хистрограму (енг. *dose-volume-histogram* - DVH), а подаци се приказују графички и табеларно. Циљни волумен треба бити у опсегу 95%-изодозе уз минимална одступања.

Као органи од ризика у току радиотерапије карцинома грлића материце дефинишу се контуре мокраћне бешике, ректума, аналног канала, вијуга танког црева, фемури и илијачне кости. У току планирања неопходно је водити рачуна о лимитима радиотолеранције за органе од ризика, како би се редуковала вероватноћа настанака радијационе токсичности (151,154,155) (Табела 5).

Табела 5. Лимити толеранције за органе од ризика у току радиотерапије карцинома грлића материце стандардним режимом фракционисања.

| Органи од ризика | Лимити дозе |
|------------------|-----------------------------------|
| Мокраћна бешика | <50 Gy нема лимита дозе за 3D-CRT |
| Ректум | V50<50% за 3D-CRT |
| Танко црево | V45<195cm ³ за 3D-CRT |
| Фемури | Dmax ≤50 Gy за 3D-CRT |

1.14.1.5. Интензитетом-модулисана радиотерапија

Интензитетом-модулисана радиотерапија (IMRT) користи променљиви интензитет зрачног снопа како би се обликовале изодозе. Ова техника дозвољава изузетно прецизну испоруку дозе на циљни волумен, уз максималну редукцију дозе коју прима околно здраво ткиво. Примена ове технике дозвољава ескалацију дозе на метастаски увећане пелвичне или парааорталне лимфне нодусе, без изразитог повећања токсичности (156). Њене основне одреднице су могућност за обликовање зрачних снопова према тумору и модулисање интензитета зрачења. За лечење локално одмаклог карцинома грлића материце IMRT техником користи се најчешће 5 до 7 поља. Потенцијални недостатак ове технике огледа се у изузетној осетљивости на померање унутрашњих органа, које, у зависности од испуњености мокраћне бешике и ректума, може бити и преко 2 cm. IMRT, захваљујући технолошком напретку у планирању зрачне терапије, представља квалитетнију и прецизнију верзију 3D-CRT (149-152).

1.14.1.6. Волуметријским интензитетом модулисана лучна радиотерапија

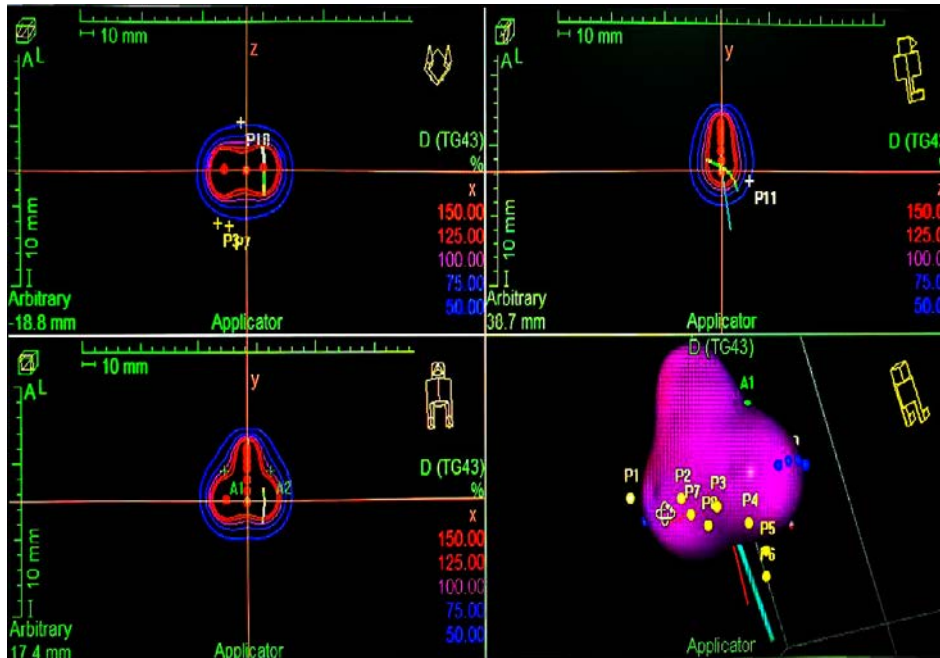
Volumetric intensity-modulated arc therapy (VMAT) дозвољава испоруку високе дозе на мету, односно тумор, у једном луку, што обезбеђује највећу хомогеност дистрибуције дозе на целокупни циљни волумен, не „слајс по слајс“. У поређењу са IMRT, одликује се бољом покривеношћу мете и квалитетнијом заштитом органа од ризика. Ову технику карактерише краће трајање зрачног третмана, чиме је омогућено директно смањење могућности интрафракцијског померања органа. Примена ове методе потенцијално редукује настанак тумора који су последица примене радиотерапије, али неопходна су додатна истраживања на пољу верификације овог аспекта (157).

14.2.1. Брахиотерапија

Брахиотерапија је метода која се примењује сходно могућности ескалације дозе и зрачења тумора из непосредне близине захваљујући анатомској позицији гинеколошких органа. Високе дозе које се крећу и преко 85 Gy су усмерене на мали циљни волумен, док околни органи примају минималну дозу, услед стрмог градијента дозе (149).

Процедура се изводи у сали за брахиотерапију, у анестезији, општој или спиналној анестезији. Радиоактивни извор се уз помоћ водича, преко апликатора, пласира кроз вагину у непосредну близину тумора. Након дилатације грлића материце *Hegar*-овим дилататорима, болесницама се у форниксе вагине пласирају два овоида са утерином сондом дужине од 4 до 8 cm. Посебним системом за фиксацију, катетери се причврсте за гинеколошки сто на коме лежи болесница у гинеколошком положају. За прорачун дозе користи се формализам Америчког удружења физичара у медицини, ICRU Report N^o 38 и Манчестерски систем обрачунавања испоруке дозе у тачки А (158,159,160). Овај систем заснива се на сумирању укупне EBRT и брахиотерапијске дозе када се израчуна биолошки ефективна доза према стандардном режиму

фракционисања од 2 Gy дневно (EQD2). Доза се дефинише применом Линеарно-квadratног модела (енг. *linear-quadratic model* - LQ) где α/β однос за карцином грлића износи 10 Gy, док за касну радијациону токсичност органа од ризика износи 3 Gy (161). Полувреме опоравка нормалних ћелија износи 1,5 час, сходно чему је на основу радиобиолошких карактеристика овог тумора и органа од ризика, идеално постићи максимално трајање третмана од 50 дана (154).



Слика 1. Планирање брахитерапије

Анализом тачке А верификује се положај апликатора, оптимизација дозе коју прима циљни волумен, док се дозно оптерећење органа од ризика, што су у овом случају бешика и ректум, индивидуално процењује на основу тачака са максималним дозним оптерећењем (158). Након одабира и верификације најоптималнијег плана, апликатори се повезују са радиоактивним извором и започиње се са третманом. Идеално је започети брахитерапију око петнаесте EBRT сеансе, како би се обезбедио адекватан положај апликатора пре него што се структура гинеколошких органа измени због зрачења (149-152).

Обзиром да горњи део вагине представља циљни орган код примене брахитерапије, Медицински универзитет у Бечу (енг. *Medical University of Vienna*) развио је нови систем извештавања о вагиналној дози за 2D и 3D брахитерапију. Тако је дефинисана тачка задње-доње границе симфизе (енг. *posterior-inferior border of symphysis* - PIBS), која се визуелизује на сагиталним снимцима и коју дефинише виртуелна АП-раван између доње ивице симфизе паралелно са вертикалном осом пласираних утерусних тандама. На основу PIBS тачке, дефинисане су и PIBS + 2 cm и PIBS - 2 cm, које се налазе 2 cm кранијално и каудално од PIBS и анатомски репрезентују средишњи и део интроитуса вагине. Вагинална референтна дужина се дефинише као дистанца од центра вагиналног извора до PIBS тачке (161,163).

Терапијска доза, која се примењује у радикалном третману локално одмаклог карцинома грлића материце, креће се у опсегу од 6 до 7 Gy по апликацији, а зрачење се спроводи у 3 до 5 фракција у складу са препорукама Америчког друштва за брахитерапију (енг. *American Brachytherapy Society* - ABS) (164). Најчешће коришћени извори су ^{192}Ir и ^{137}Cs велике брзине дозе (енг. *High Dose Rate* - HDR), мале брзине дозе

(енг. *Low Dose Rate* - LDR) и пулсне брзине дозе (енг. *Pulsed Dose Rate* - PDR) (165). HDR режим се последњих деценија најчешће користи, обзиром да дозвољава флексибилност дозе и дозне дистрибуције, брзу испоруку дозе, репродукцибилност третмана, што обезбеђује константни геометријски однос између система апликатора, радиоактивног извора и анатомских структура уз прецизну контролу испоруке дозе на тумор и органе од ризика (24). Примена брахитерапије утиче на бољу контролу болести и OS. Неадекватно пласирање и депласирање овоида и апликатора, због варијација у грађи карлице, као и претходне интервенције или аномалије, као и велике интер- и интрафракцијске варијације директно утичу на PFS (161,163,165). Најчешћи нежељени ефекти који нису повезани са радиотерапијом су префорација утеруса и лацерација вагине (166). Ултразвучна контрола позиције сонде у реалном времену за време пласирања апликатора редукује учесталост перфорације материце и утиче на повећање употребе брахитерапије. Применом високо софистицираних *volumetric image guided* техника брахитерапије може се редуковати учесталост ових компликација, које се спроводе у свега 25% клиника (24,166).

Retro EMBRACE студија је показала да 16% болесница са локално одмаклим карциномом грлића материце има резидуални тумор у дисталном делу параметрија или захватање пелвичног зида након примењене истовремене хемиотерапије и EBRT (167). Истраживања Националне базе података за рак (енг. *National Cancer Data*) су показала да је примена брахитерапије од 2004. године до 2011. године смањена са 96,7% на 86%, што знатно утиче на канцер-специфично преживљавање болесница са локално одмаклим карциномом грлића материце (165).

Брахитерапију није могуће спровести у случају лоше сарадње са болесницом, немогућности заузимања терапијског положаја и присуства великог деструишућег тумора који се шири дубоко у параметрија обострано. Као алтернатива, може се користити стереотаксична радиотерапија (енг. *stereotactic beam radiation therapy* - SBRT) јер дозвољава испоруку дозе преко 5 Gy по фракцији, користећи при том исту платформу као IMRT са или без симултане интеграције *boost*-а (24). У студији коју је спровео *Delgado* и сарадници, показано је да постоји боља локорегионална контрола болести код испитаница које су након EBRT примиле брахитерапију као *boost*, у односу на групу испитаница које су добиле EBRT *boost* (168).

1.14.2.1. 3D брахитерапија карцинома грлића материце

Конвенционална интракавитарна 2D брахитерапија не узима у обзир облик и величину тумора, већ се планирање заснива на прорачуну дозе у одређеним тачкама уз помоћ радиографије. Сходно наведеном, није могућа израда DVH за циљни волумен и органе од ризика, што је повезано са већом стопом релапса и касних компликација (75). 3D брахитерапија спроводи се након делинеације органа од ризика и циљног волумена са већ постављеним апликаторима на основу CT, PET-CT или MRI метода, чиме се обезбеђује прецизно планирање (24). На овај начин, у обзир се узима анатомија сваке болеснице индивидуално. При планирању брахитерапије карцинома грлића материце дефинишу се следећи волумени:

- CTV високог ризика (енг. *high risk CTV* - HR-CTV) са високим ризиком за локални релапс због постојања макроскопске болести.
- CTV средњег ризика (енг. *intermediate risk CTV* - IR-CTV) са високим ризиком за локални релапс, у регијама које одговарају иницијалној макроскопској болести, који садржи већи део микроскопске болести у време спровођења брахитерапије.
- GTV се током третмана значајно мења, сходно чему је неопходно да се GTV и CTV детаљно описују иницијално и при сваком извођењу брахитерапије (165).

Конкретна техника је захтевнија у односу на 2D брахитерапију, обзиром да изискује далеко бољу техничку опремљеност, оспособљеност тима и продужава време између апликације и започињања третмана због времена неопходног за израду плана.

1.14.3. Хемиотерапија

На основу RTOG 90-01 истраживања за лечење локално одмаклог карцинома грлића материце из 1999. године, поред радиотерапије примењује се и хемиопотенцијација цисплатином (169,170). Раније студије су показале да примена хемиопотенцијације цисплатином доприноси побољшаном преживљавању за 9 до 18%, уз редукцију ризика за релапс болести за 50% односно смртни исход за 30% (171).

Цисплатин, у комбинацији са радиотерапијом, повећава радиосензитивност хипоксичних ћелија тумора и делује синергистички, изазивајући летална или сублетална оштећења ћелија. Када се примењује са другим хемиотерапеутицима повећава акутну токсичност и теже се подноси. Мета-анализа из 2010. године је показала супериорност хемиотерапијских протокола са цисплатином (OS-HR=0,83, $p=0,017$), у односу на не-цисплатинске протоколе (OS-HR=0,77, $p=0,009$) (172). Свака нова супстанца повећава токсичност са следећим циклусом хемиотерапије. Цисплатин се може комбиновати са гемцитабином, паклитакселом. Поред цисплатина, користе се самостално још и карбоплатин, недаплатин, лобаплатин, доцетаксел, паклитаксел, флуороурацил и други (171). *Xie* и сарадници тврде да истовремена примена карбоплатина и радиотерапије даје лошији одговор на терапију и преживљавање у односу на цисплатин, али може бити адекватна замена када постоје контраиндикације за примену цисплатина (173). Резултати мета-анализе коју су спровели *Fu* и сарадници, указују да је комбинована радио и хемиотерапија са доцетакселом и цисплатином, краткорочно ефикаснија и даје бржи иницијални одговор уз мање изражене нежељене ефекте, у односу на друге протоколе (174). У истој студији се истиче да примена цисплатина изазива мању токсичност у односу на остале хемиотерапеутике (174). *Zhu* и сарадници тврде да цисплатин у тронедељном режиму у односу на недељни утиче на нижу стопу локалног релапса и анемије (175).

Поред бројних бенефита, примена комбиноване хемио и радиотерапије изазива повећање акутне токсичности. У новијој мета-анализи, уз помоћ *fixed-effects* модела верификована је већа учесталост токсичности код болесница које су лечене истовременом хемио и радиотерапијом у односу на оне лечене искључиво радиотерапијом (176). Цисплатин може изазвати тешке нежељене ефекте као што су јака мучнина, ототоксичност, неуротоксичност и нефротоксичност. Примена цисплатина нарочито повећава озбиљност акутне хематолошке и гастроинтестиналне токсичности (171-176).

За разлику од хемиопотенцијације, ефикасност примене неoadјувантне хемио и радиотерапије још увек је предмет актуелних истраживања. Потенцијалне бенефити огледају се редукцији волумена тумора и микрометастаза, побољшању васкуларизације и оксигенације. Мета-анализа из 2003. године која је обухватила 2000 испитаница, показала је да кратки циклуси неoadјувантне хемиотерапије (краћи од 14 дана) повећавају петогодишње OS за 8% (177). *Shimoji* истиче да примена неoadјувантне хемиотерапије пре радиотерапије проширеним пољима доприноси бољем преживљавању болесница у III стадијуму болести (178). Такође, *Tripathi* и сарадници истичу да је неoadјувантни режим, који садржи таксане и платин, а потом и дефинитивну хемио и радиотерапију, ефикаснији од стандардног третмана код локално одмакле болести (179). За разлику од наведеног, фаза II студије спроведене у Бразилу сугерише на изостанак утицаја неoadјувантне терапије на побољшање терапијског одговора (180). Истраживање спроведено 2019. године у Кини показало је да

неoadјувантна хемиотерапија паклитакселом и платином не побољшава OS код болесница са локално одмаклим карциномом грлића материце (181).

1.14.4. Циљана терапија

Изузетна имуногеност карцинома грлића материце омогућава примену циљане терапије са великим успехом. Циљана терапија, за сада, интересантна је алтернатива хемиотерапији код болесница са локално одмаклим карциномом грлића материце. Резултати фазе II KEYNOTE-158 студије показали су задовољавајућу ефикасност и безбедност примене пембролизумаба као монотерапије на пољу лечења болесница са локално одмаклим карциномом грлића материце (182,183). У складу са наведеним, Америчка агенција за храну и лекове (eng. *US Food and Drug Administration* - FDA) одобрила је примену пембролизумаба код PD-L1 позитивног карцинома грлића материце са верификованом прогресијом болести у току или након примене прве линије хемиотерапије, што је обухваћено најновијим NCCN препорукама (82,83,184).

Доказано је да у око 80% сквамозелуларних карцинома грлића материце постоји прекомерна експресија рецептора за епидермални фактор раста (енг. *epidermal growth factor receptor* - EGFR) који стимулише активацију тирозин киназе која контролише пролиферацију, ангиогенезу и метастазирање. Ове карактеристике кандидују гефитиниб, EGFR инхибитор, као оптималну терапијску опцију, која је за сада резервисана као друга и трећа опција лечења рекурентног или метастаског карцинома грлића материце (186). Прекомерна експресија EGFR гена може бити повезана са резистенцијом на цитотоксичне лекове и радиотерапију (187). У претклиничким студијама је потврђено да примена цетуксимаба, анти-EGFR моноклонског антитела, може зауставити раст око 53% *HeLa* ћелија културе карцинома грлића (188). *Diaz-Miqueli* и сарадници сматрају да примена нимотузумаба, хуманизованог анти-EGFR моноклонског антитела, побољшава ефикасност хемио и радиотерапије, без значајнијег повећања токсичности третмана (189).

Терапија осталим *checkpoint* инхибиторима у циљу лечења различитих стадијума болести карцинома грлића материце базира се на примени нових лекова: ниволумаб, дурвалумаб, атезолизумаб и камрелизумаб. Савремени подаци иду у прилог чињеници да за лечење овог тумора могу бити од користи инхибитори ензима поли-аденозин-дифосфат рибоза полимеразе (енг. *inhibitors of the enzyme poly adenosine diphosphate ribose polymerase* - PARP) (рукапариб и олапариб) (190).

1.14.5. Терапијске вакцине

Циљ примене терапијске вакцине базира се на њеном везивању за протеине Е6 и Е7 што утиче на прекид ћелијског циклуса и њихову конститутивну експресију у премалигним и малигним ћелијама, уз стимулацију имунског одговора Т лимфоцита према ћелијама тумора (35,185,186). До сада једина вакцина, која је прошла фазу III клиничког истраживања, је жива атенуисана вакцина са бактеријом *Listeria monocytogenes* уз помоћ генетског инжињеринга програмирана да продукује фузиони NPV 16 Е7 протеин који стимулише имунски одговор на Е7 (82,191,192).

1.15. Акутна радијациона токсичност - општи аспекти

Појам акутне радијационе токсичности (АРТ) односи се на токсичност испољену након примене радиотерапије односно хемио и радиотерапије истовремено (193). Нежељени ефекти и морбидитет након примењене радиотерапије могу у великој мери утицати на квалитет живота болесница (194,195). АРТ се јавља од почетка зрачења до 90-ог дана, док се касна токсичност јавља месецима и годинама након завршене

радиотерапије (75,196,197). Чак 53% болесница започиње лечење радиотерапијом у првих 6 месеци од дијагностиковања карцинома грлића материце (196). Претходне студије су показале да се овим терапијским модалитетом лечи од 14 до 68% онколошких болесника са туморима у абдомену и карлици (198). Током третмана, учесталост анемије, леукопеније, циститиса, дијареје и неуропатије креће се и до 84%, што је значајно више него по завршетку лечења (199-202).

У студијама које су се бавиле испитивањем радијационе токсичности најчешће су коришћени критеријуми Онколошке групе за радиотерапију (енг. *Radiation Therapy Oncology Group* - RTOG) за градирање акутног радијационог морбидитета (енг. *RTOG acute radiation morbidity scoring criteria*) и Општи критеријуми за терминологију нежељених догађаја (енг. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* - CTCAE) за скорирање интензитета токсичности (201,202). Поред ове две скале, користи се и *Franco-Italian glossary*, чији је систем сличан RTOG скали, али који, пак, у пракси није значајно заступљен (203). Израда поузданог и валидног теста, који би интегрисао генетске и клиничке факторе, знатно би смањила појаву раних и касних радијационих компликација (204).

Интензитет и озбиљност нежељених ефеката радиотерапије не зависе само од радиотерапијске технике, већ у поменутом домену постоји и снажан утицај још увек недовољно дефинисане симбиозе индивидуалних особина, стадијума болести, генетског аспекта и других примењених терапијских модалитета (205,206). Запажено је да се токсичност чешће јавља код социјално неприлагођених жена, са лошим нутритивним статусом, присуством хроничних болести и недоступном медицинском негом у току третмана (207). Такође, настанку акутне и хроничне токсичности могу допринети претходна инфламаторна болест карлице, дијабетес мелитус, атеросклероза, колагенозе, инфламаторне болести црева, кардиоваскуларне, бубрежне, генитоуринарне, гастроинтестиналне или метаболичке болести (208). Од интереса је истакнути да настанку АРТ могу допринети и фактори повезани са личним карактеристикама болеснице, старост, етничка припадност, генетика, клинички фактори ризика, специфичности организма, лоше опште стање, животни стил, пушење цигарета, примена других видова лечења и слично (204,209-213).

Познато је да поједини радиотерапијски фактори као што су терапијска доза, број фракција, број, величина и локализација зрачних поља, као и радиотерапијска техника могу да утичу на развој АРТ (204,209-213). Токсичност градуса 3 и 4 јавља се у 4 до 40% болесница и зависи од величине циљног волумена, режима фракционисања, радијационе дозе и технике (202,203,209). Комбиновање EBRT и интракавитарне брахитерапије повећава акутну и хроничну радијациону токсичност (204,209-213). Висока контактна доза која се на циљни волумен испоручује у току брахитерапије значајно утиче на испољавање акутне и хроничне радијационе токсичности, посебно градуса 3 и 4 (204,209-213). Настанак АРТ може зависити од биолошки ефективне дозе, хетерогености дистрибуције дозе коју примају органи од ризика и ефективног волумена (211,212). Подаци из литературе говоре у прилог чињеници да у 80% случајева терапијски одговор и радиотолеранција здравог ткива зависе од биолошких варијација (214). *Borges da Silva* уочио је да је учестало присуство микронуклеуса повезано са појавом радијационе токсичности (215).

1.15.1. Најчешће манифестације акутне радијационе токсичности

Манифестације АРТ могу се испољити на свим ткивима и органима који се налазе у регији зрачног поља. Болеснице лечене од локално одмаклог карцинома грлића материце најчешће имају акутне манифестације хематолошке, гастроинтестиналне, генитоуринарне и дерматолошке токсичности. Њихов интензитет и озбиљност могу

бити различити, али ове аспекте свакако је пожељно правовремено идентификовати и применити адекватну симптоматску терапију.

1.15.1.1. Гастроинтестинална токсичност

Гастроинтестинална токсичност представља најчесталији тип токсичности након зрачења карлице. Овај тип токсичности се јавља код 50 до 75% болесница са карциномом грлића материце лечених хемио и радиотерапијом (216). У домену локализације, овај вид токсичности сматра се најчешћим разлогом прекида третмана (195). Тешки облици гастроинтестиналне токсичности уочавају се код 12 до 44% пацијената у току радиотерапијског третмана, са или без истовремене примене хемиотерапије (217,218).

На танком цреву АРТ се манифестује појавом дијареје, бола, абдоминалних колика, крварења, губитком апетита, мучнином, дехидратацијом или малнутрицијом (217). Манифестације акутне гастроинтестиналне токсичности зависе од волумена танког црева које је обухваћено 95% изодозом, висине дозе, као дозе која је у току брахитерапије испоручена на органе од ризика, радиотерапијске технике, примене проширених поља и дужине третмана (219,220). Није идентификован праг дозе који условљава настанак гастроинтестиналне токсичности (221). Већи волумен црева је фактор ризика за настанак токсичности градуса 2 испољене на танком цреву и тешке дијареје код оболелих од гинеколошких тумора са претходном хируршком интервенцијом у абдомену (213). Студија *Gogineni*-ја и сарадника показала је да ескалација дозе на лимфне нодусе пречника већег од 2 cm не изазива значајно повећање гастроинтестиналне токсичности (222). Повећању учесталости овог вида токсичности могу допринети претходне хируршке, односно лапароскопске интервенције, појава прираслица, васкуларне болести, дијабетес мелитус, инфламаторна болест карлице и старост (219,220). Претходна хируршка интервенција у абдомену и малој карлици повећава ризик за настанак опструкције на нивоу танког црева код пацијената који су примили дозу преко 50 Gy. Применом IMRT технике смањује се волумен танког црева у односу на 3D-CRT (223,224). Пушење цигарета је, пак, независни фактор ризика за настанак касне радијационе токсичности на танком цреву (225).

Токсичност на ректуму испољава се у виду дијареје, појаве тенејама или ректалног бола. Проктитис градуса 2 или више настаје посредством запаљенског одговора насталог као последица примењене радиотерапије (226). Фактори ризика за настанак проктитиса су старост испод 60 година и доза коју прима ректум. Инциденција укупне кумулативне ректалне токсичности градуса преко 2 код болесница са карциномом грлића креће се од 12 до 19% (223).

Сматра се да је гастроинтестинална токсичност учесталија код жена због анатомских разлика у односу на мушкарце који зраче карлицу, обзиром да се због већег улаза у малу карлицу озрачује већи волумен црева (226). Појава АРТ високог градуса дуплира ризик за настанак касне токсичности. Механизам повезаности није у потпуности верификован, мада се на пољу потенцијалног објашњења наводи деплеција мукозних матичних ћелија која онемогућава обнову ћелија (227). За разлику од мушке карлице, која се одликује тесним и напетим простором између простате и ректума (ректална фасција, *Denonville* фасција), женску карлицу карактерише велики простор са много слободног ткива у пределу ректовагиналног простора. Додатна анатомска разлика је степен проширености *cul de sac* у поређењу са вагиналним и материчним задњим зидом који је варијабилан (228). *Marnitz* и сарадници су потврдили да се у току EBRT апликовањем хидрогела смањује доза коју прима предњи зид ректума за 50% и значајно смањује ризик за настанак акутне радијационе токсичности (228).

1.15.1.2. Генитоуринарна токсичност

Инциденција генитоуринарне токсичности код оболелих од карцинома грлића материце које се лече комбинованом хемио и радиотерапијом креће се од 17 до 40% (208). Тешка акутна генитоуринарна токсичност може се срести у 2 до 5% случајева и 6 пута је чешћа када се примењује брахитерапија (223). Симптоми се најчешће испољавају од треће недеље од почетка EBRT са пиком у петој недељи, што се поклапа са увођењем брахитерапије (207). Факторе ризика за настанак акутне генитоуринарне токсичности, који су повезани са радиотерапијском техником, чине кумулативна радијациона доза, зрачни волумен и модалитет радиотерапије. Настанку токсичности код оболелих од карцинома грлића материце може допринети и употреба антикоагулантне терапије (208). Примена адјувантне радиотерапије узрокује чешћи настанак дисфункције мокраћне бешике, хидроуретронефрозу, стрес инконтиненцију и радијациони циститис (208,209). Пушење цигарета је повезано са настанком фистула код болесница са манифестацијама акутне генитоуринарне токсичности (208). Међутим, примена комбиноване хемиотерапије не утиче на повећање касне генитоуринарне токсичности (208). Описано је да је инциденција уринарних инфекција значајно већа код болесница са анемијом које су третиране хемио и радиотерапијом (229).

Студија коју су спровели *Ferrigno* и сарадници, у којој су пацијенти оболели од пелвичних тумора лечени IMRT и 3D-CRT техником, показала је да примена IMRT не утиче на редукацију учесталости акутне генитоуринарне токсичности (217). Стога је важно испитати који потенцијални фактори, поред оних везаних за радиотерапијску технику, утичу на појаву овог облика токсичности.

Повећана инциденција акутне гинеколошке радијационе токсичности удружена је са гојазношћу код младих пацијенткиња које се лече од гинеколошких карцинома, док генитоуринарна и гастроинтестинална токсичност нису повезане са гојазношћу (230). *Smits* и сарадници тврде да гојазност и индекс телесне масе (енг. *body mass index* - BMI) преко 30 kg/m² нису повезани са настанком радијационе токсичности (231).

1.15.1.3. Хематолошка токсичност

Током зрачења карлице, зрачни сноп оштећује и костну срж, што последично доводи до деплеције хематопоезних стем ћелија (232). Просечно око 51% активне костне сржи лоцирано је у карлици и доњем делу кичме (233). Присуство хематолошке токсичности често је лимитирајући фактор за примену хемио и радиотерапије (234). Костна срж која се не налази у зрачном пољу компензује хематопоезу у току и након радиотерапије (233). Радиотерапија утиче на смањење црвене костне сржи, која је задужена за хематопоезу, али истовремено утиче и на повећање жуте костне сржи (234). Хематолошка токсичност се најчешће манифестује у виду еритропеније и неутропеније градуса 3 или 4 (229). Болеснице са постојећом анемијом и малнутрицијом одликују се бројнијим нежељеним ефектима који могу настати као последица истовремене примене хемиорадиотерапије.

RTOG 0418 студија је показала је висина дозе најзначајнији фактор ризика за настанак акутне мијелосупресије (233). Учесталост хематолошке токсичности, након примене комбиноване хемиотерапије са цисплатином, креће се од 20 до 97,5% (229-234). Студија спроведена у Индији показала је, за разлику од других студија, да су се готово све болеснице (97,5%) на овом терапијском режиму одликовале присуством анемије. У истој студији показано је да је 50% болесница са леукопенијом боловало од дијабетес мелитуса. Појава хематолошке токсичности није у корелацији са другим видовима токсичности (229). Токсичност се повећава применом проширених поља, због захватања већег волумена костне сржи (235).

Дозиметријски параметри значајно утичу на манифестације овог вида токсичности (236). Применом нових радиотерапијских метода као што је IMRT, смањује се стопа хематолошке токсичности и побољшава се толеранција на хемиотерапију (232). Новија студија коју су провели *Gupta* и сарадници показала је да је V10>90% костне сржи, када се примењује IMRT техника, повезан са настанком хематолошке токсичности градуса 2 и више, што указује на неопходност придржавања ограничења радиотолеранције нормалних ткива (221). *Huang* је показао да је V40 костне сржи повезана са појавом хематолошке токсичности градуса 2 и више (233).

Анемија и хипоксија у току радиотерапије изазивају радиорезистенцију тумора, уз повећање токсичности на околним органима (229). Резултати студије *Cihoric*-а и сарадника указују да је примена IMRT технике супериорнија у односу на 2D и 3D конформалну технику када је у питању презервација костне сржи и смањење хематолошке токсичности (237).

Запажено је да постоји већа је учесталост неутропеније у ситуацијама када се радиотерапија комбинује са цисплатином (229). У току хемиорадиотерапије код старијих болесница, већа је инциденција хематолошке токсичности, чешћи су прекиди третмана, учесталије су компликације и лошија је комплијанса (203,212). За разлику од претходних студија, резултати које су добили *Chakraborty* и сарадници показују да се старији пацијенти, који су на режиму комбиноване хемио и радиотерапије *Rapid Arc* IMRT техником не одликују већом стопом акутне радијационе токсичности у односу на млађе (238).

Подробнијом анализом доступне литературе запажено је да се релативно мали број истраживања бавио анализом личне медикаментозне терапије претходно индиковане за лечење других не-онколошких болести код пацијенткиња са локално одмаклим карциномом грлића материце које се подвргавају радиотерапији. Такође, није сасвим јасно да ли постоји и какав је утицај личне терапије на појаву и интензитет АРТ. Обзиром да антихипертензивни припадају групи најпрописиванијих медикамената и да се њихово дејство реализује путем експресије одговарајућих рецептора у различитим органима и ткивима, од посебног интереса је испитати какав је ефекат ових лекова уколико се примењују током спровођења радиотерапије. Раније експерименталне студије су показале да инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима (енг. *angiotensin-converting enzyme* - ACE) могу утицати на редукацију радијационе токсичности, док је утицај ових често прописиваних лекова, у домену појаве и интензитета АРТ остао недоречен (239-247). У великом броју ранијих студија, нађено је да већи ВМ1 утиче на редукацију токсичности (230,231). Међутим, прецизнија и детаљнија анализа конституционих параметара који се односе на запремину карлице, као и њених коштаных и мекоткивних структура оскудева, што отвара врата новим истраживањима у овом домену.

Адекватна идентификација и рано препознавање фактора ризика за настанак АРТ могу бити од круцијалног значаја у домену редукације инциденте акутне и последичне, знатно комплексније, хроничне токсичности као и осталих потенцијалних компликација.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ РАДА

А) Циљеви рада

- Идентификација фактора ризика за настанак АРТ код оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце.
- Анализа и верификација конституционих параметара од интереса који могу утицати на појаву АРТ.
- Евалуација повезаности карактеристичних карличних мера односно конфигурације карлице и развоја АРТ.
- Детаљни аналитички приступ и праћење еволуције АРТ на недељном нивоу код пацијенткиња оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце током третмана.

Б) Радне хипотезе

- Постоји значајна корелација између чинилаца условљених индивидуалним карактеристикама болесница, навика и развоја АРТ код оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце.
- На настанак АРТ код оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце сигнификантно утичу специфични фактори удружени са применом радиотерапијске технике.
- Чиниоци везани за претходно или симултано примењене терапијске модалитете значајно утичу на развој АРТ код оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце.
- Болеснице код којих је ординирана већа појединачна доза цисплатина одликују се учесталијом појавом манифестација АРТ.
- Пацијенткиње са нижим индексом телесне масе имају већу инциденцију АРТ.
- Болеснице које се одликују мањом карлицом и обимом у пределу струка и спиналних бодљи под већим су ризиком за развој АРТ.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

3.1. Врста студије

Студија је дизајнирана као комбинација две „усађене“ студије типа „случај-контрола“ у оквиру кохорте пацијенткиња које су боловале од локално одмаклог карцинома грлића материце, проспективно праћених у периоду од јануара 2017. године до септембра 2018. године. Истраживање је спроведено у Центру за онкологију и радиологију Клиничког центра Крагујевац уз сагласност Етичког одбора установе (одлука број 01-17-2904 из 2017. године). Сам терапијски приступ спроведен је према важећим болничким протоколима и актуелним водичима добре клиничке праксе везаним за централну тематику овог истраживања.

3.2. Узорковање

Прва анализа базирана је на истраживању потенцијалних фактора ризика од значаја за настанак АРТ код 54 болеснице са локално одмаклим карциномом грлића материце, лечених 3D-CRT техником уз истовремену хемио и радиотерапију (енг. *concurrent chemoradiotherapy* - CCRT). Друга анализа обухватила је 84 болеснице, лечених на идентичан начин, али код којих је примењена 2D-RT техника. Групу „случајева“ у обе анализе чиниле су болеснице иницијално лечених хемио и радиотерапијом код којих је дошло до развоја карактеристичних модалитета АРТ од истраживачког интереса, градуса 2 или више, по RTOG и CTC/AE скали верзија 4.03. Контролну групу чинио је исти број болесница, сличне старосне доби и коморбидитета, лечених истим приступом. У обе анализе сепарација пацијенткиња, извршена је на основу примене радиотерапијске технике (3D-CRT или 2D-RT) како би се избегао утицај примењене технике на манифестације АРТ.

Обзиром да је примарни аспект анализе базиран је на факторима ризика за настанак акутне хематолошке, гастроинтестиналне и генитоуринарне токсичности, након анализе фактора ризика за настанак АРТ уопште, приступило се истраживању фактора ризика за појаву карактеристичних манифестација токсичности. У оквиру CCRT третмана стандардно је праћено и процењивано присуство дерматолошке, неуролошке, вагиналне, односно гинеколошке токсичности.

Све болеснице, без изузетка, биле су подвргнуте стандардним превентивним мерама за редукацију АРТ у складу са институционалним протоколом. Мере су укључивале превенцију гастроинтестиналне токсичности (прописани хигијенско-дијететски режим исхране током радиотерапије) и генитоуринарне токсичности (одржавање личне хигијене, адекватан унос течности, контрола уринокултуре, поштовање протокола за препуњеност мокраћне бешике), као и придржавање лимита дозног оптерећења (енг. *constrains*) за циљне волумене и органе од ризика, у складу са QUANTEC студијом и ICRU *Report N° 38* препорукама за брахитерапију (155,158). Пре брахитерапије, болеснице су биле на дводневној дијети, а у циљу смањења запремине вијуга танког црева које би се нашле у зрачном пољу. Вече пре интракавитарне апликације ординирани су дубока клизма.

Критеријуми за укључивање у студију били су старост болесница од 18 до 80 година, патохистолошки верификован карцином грлића материце FIGO (из 2009. године) (248) стадијума од IВ до IVA, добро опште стање пацијенткиња процењено на основу референтне скале Источне кооперативне онколошке групе за одређивање „перформанс статуса“ (енг. *Eastern Cooperative Oncology Group scale Performans Status*

- ECOG PS) од 0 до 2 (249), као и иницијалност у лечењу CCRT. Стадијум болести верификован је од стране мултидисциплинарног стручног онколошког конзилијума.

Критеријуми за искључивање из истраживања били су малолетност, ментална оболелост, трудноћа и лактација.

Стандардни третман обухватао је следеће видове лечења:

- 1) Хемиопотенцијација цисплатином у дози од 40 mg/m^2 (прорачун је извршен на основу *Mosteller*-ове формуле), два часа пре почетка зрачења, једном недељно. Пре сваког ординирања хемиопотенцијације, проверавани су налази нових лабораторијских анализа. Цисплатин је ординирао само болесницама са уредним налазима лабораторијских параметара (вредност серумског креатинина $<130 \text{ }\mu\text{mol/L}$, односно урее $<8 \text{ }\mu\text{mol/L}$, број леукоцита $>4,0 \times 10^9/\text{L}$, концентрација хемоглобина $<100 \text{ g/L}$, број тромбоцита $>100 \times 10^9/\text{L}$).
- 2) Радиотерапија (EBRT + брахитерапија).

3.3. Конвенционална 2D техника

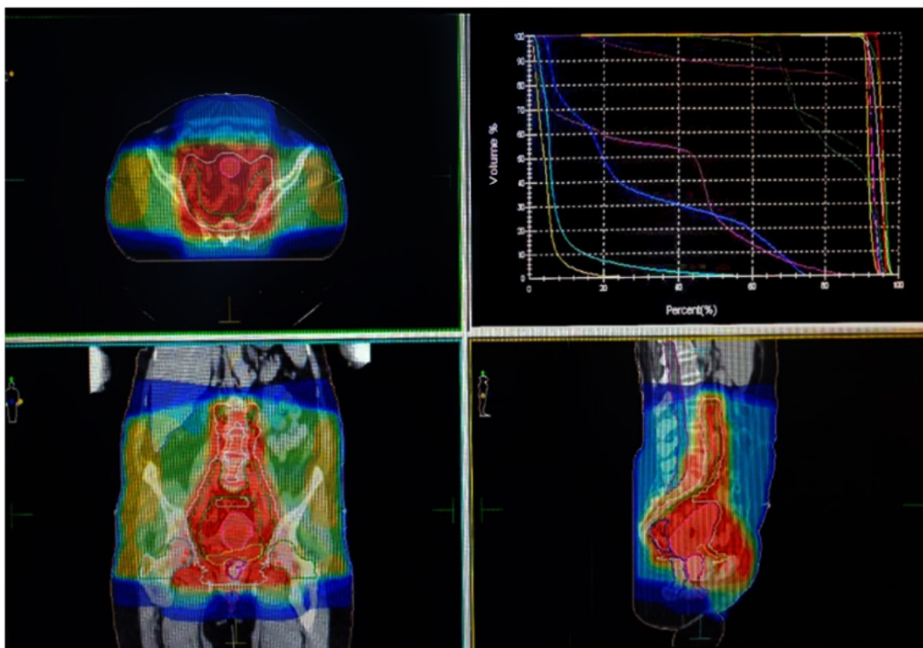
Болесницама којима је одређено лечење 2D-RT техником, аранжман, величина и позиција зрачних поља вршена је на Рендген симулатору пре започињања зрачења. Болеснице су зрачене на линеарном акцелератору, по режиму „5-дана“, паралелним супротним пољима, фотонима енергије од 10 MV, изузев у случајевима када је АП дијаметар болеснице био мањи од 20 cm, када се користила енергија од 6 MV. Границе АП поља су дефинисане на следећи начин:

- Горња граница - линија споја пршљенских тела четвртог и петог лумбалног пршљена;
- Доња граница - доња ивица оптураторног отвора, када постоји вагинално ширење тумора (граница 3 cm изнад видљиве туморске масе, визуализоване тампоном натопљеним контрастом);
- Бочне границе - 2 cm латерално од унутрашњег коштаног прстена карлице.

Уколико су болеснице имале потврђену парааорталну лимфаденопатију, лечене су EBRT са проширеним пољима чије су границе одређене на следећи начин: горња граница је тело првог лумбалног пршљена, горња ивица стандардног пелвичног поља и врхови трансверзалних наставака пршљенова (ширина поља просечно 8 cm) (149). Код свих болесница из обе анализе, примењена је EBRT доза од 45 до 50,4 Gy, стандардним режимом фракционисања (1,8 до 2 Gy дневно).

3.4. 3D конформална техника

Планирање 3D-CRT технике спроведено је на основу CT симулације са интравенским контрастом. Болеснице су зрачене уз помоћ *box* технике са 4 поља уз примењени исти начин дозирања и фракционисања као код болесница зрачених 2D-RT. Делинеација циљних волумена и органа од ризика извршена је у складу са RTOG препорукама, уз поштовање лимита толеранције органа од ризика (155,250).



Слика 3. Планирање 3D-CRT технике зрачења
(црвеном бојом је означена 95% изодоза, која у потпуности обухвата циљни волумен)

3.5. Брахиотерапија

HDR брахиотерапија спроведена је техником „накнадног пуњења“ (енг. *remote afterload*). У вагину су пласирани водичи у које су увођени извори зрачења (^{192}Ir активности од 0,5 до 1 Gy), уз обавезну вагиналну тампонаду. Код свих болесница примењена је доза од 6-7 Gy у 4-5 фракција, у складу са ABS препорукама (164). Након дилатације грлића материце *Hegar*-овим дилататорима, болесницама су у форниксе вагине пласирана два овоида са интраутерином сондом дужине од 4 до 8 cm. Прорачун дозе извршен је у складу са препорукама ICRU *Report N^o 38* (158): за тачку А (2 cm супериорно од доњег краја цервикса и 2 cm латерално од цервикалног канала) и тачку Б (3 cm латерално од тачке А). Доприноси дозе на бешику и ректум су дефинисани ICRU *Report N^o 38* тачкама добијеним ортогоналном радиографијом у два правца, а представљене су као средња вредност изражена у процентима дозе испоручене у тачки А. У мокраћну бешику је пласиран *Foley*-ев катетер са растегљивим балоном испуњеним са 7 cm³ контрастног средства. Средиште балона је дефинисано на АП и латералној радиографији карлице болеснице. На ректуму је одређивана тачка у средини растојања између овоидних извора на АП радиографији, док је на латералној радиографији 0,5 cm од задњег зида вагине који се визуализује контрастом.

Средња вредност дозе испоручене применом EBRT и брахиотерапијом трансформисане у EQD2 дозу (нормализованих у виду дневне дозе од 2 Gy када је α/β однос за карцином грлића материце 10) износила је $91,77 \pm 2,15$ Gy код болесница код којих је спроведена 3D-CRT техника и $91,79 \pm 2,01$ код болесница којих је спроведена 2D-RT техника.

3.6. Лична терапија пацијенткиња

Пре започињања онколошког лечења, болеснице су имале одређену медикаментозну терапију у оквиру лечења коморбидитета, прописану од стране лекара опште праксе или одговарајућег специјалисте. Болеснице су користиле прописане уобичајене дозе АСЕ инхибитора и β -блокатора. На пољу АСЕ инхибитора коришћени

су еналаприл (10-20 mg дневно), периндоприл (4-8 mg дневно), рамиприл (5-10 mg дневно), фосиноприл (10-20 mg дневно), а у домену селективних и неселективних β -блокатора пропранолол (40-160 mg дневно), атенолол (100 mg дневно) и бисопролол (5 mg дневно).

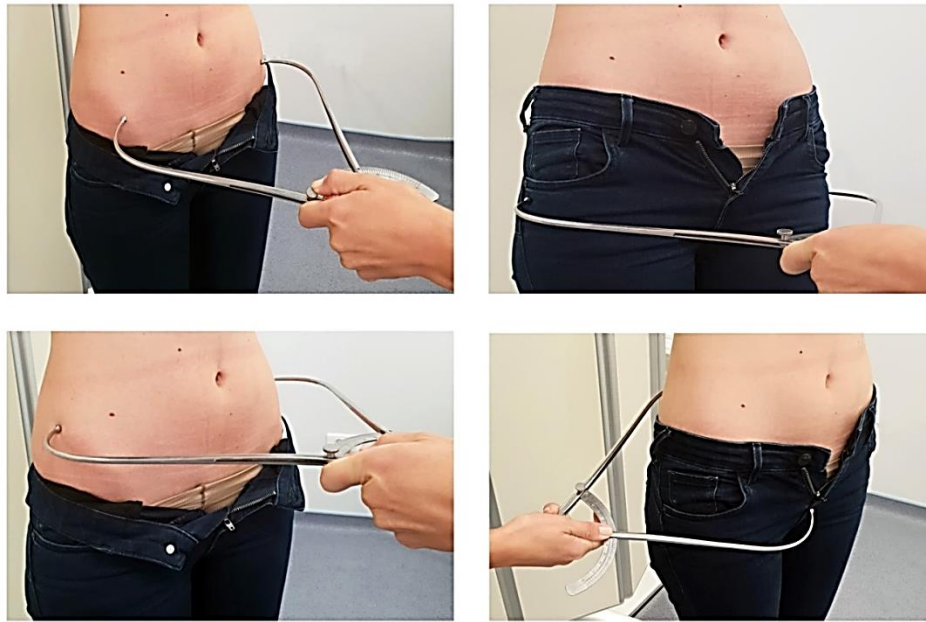
Евидентирана је употреба и других лекова које су испитанице користиле у склопу личне терапије, али због спорадичне употребе они нису могли бити предмет детаљније анализе.

3.7. Варијабле/фактори ризика који су праћени у истраживању

- Независне варијабле:
 - Испољена акутна радијациона токсичност у току терапијског приступа, која је верификована у складу са RTOG критеријумима за градирање акутног радијационог морбидитета (201), односно СТСАЕ критеријума верзија 4.03 (202). Подробнија анализа интензитета тегоба градирана је у складу са већ поменутиим релевантним критеријумима који се односе на токсичност испољену од првог до деведесетог дана, почевши од прве радиотерапијске сеансе. Скор 0 представља одсуство токсичности, док скор 5, смртни исход. Озбиљна АРТ обухвата токсичност трећег, четвртог и петог градуса. Еволуција, учесталост и озбиљност АРТ праћене су по недељама лечења. Такође, за процену интензитета токсичности коришћена је и Визуелно-аналогна скала (енг. *Visual analog scale* - VAS) (0-100). Како би се избегла субјективност при градирању, степен токсичности релевантно је процењивао ординирајући лекар, независно од овог истраживања.
- Зависне варијабле:
 - Подаци из медицинске документације (историја болести и зрачни картон):
 - Примењени модалитети лечења, ранија хируршка интервенција у малој карлици/абдомену, протекли период од интервенције, присуство коморбидитета, тежина болести на основу *Charlson's comorbidity-age combined risk score* (251). Посебно је испитиван утицај хипертензије на појаву АРТ, примена медикамената током зрачења, примењена доза и број ординираних циклуса цисплатина, дужина зрачног третмана, број дана у којима се зрачна терапија није спроводила, димензије АП/ПА поља, примена парааорталних поља, енергија фотона, доприноси дозе на ректум и бешику у току брахитерапије, дужина интраутерина сонде, придржавање предложеног режима исхране за време зрачења.
 - Подаци добијени на основу релевантних мерења од интереса, у погледу телесне висине и тежине, обима струка, обима карлице у пределу бедрених бодљи и трохантера, биспиналног дијаметра, бикристалног дијаметра, битрохантеричног дијаметра, спољашњег пречника карлице (уз помоћ *Breisky*-евог пелвиметра) (Слика 4). На основу доступних параметара добијена је бруто запремина карлице уз помоћ формуле за израчунавање запремине зарубљене купе:

$$V = \frac{H\pi}{3}(R^2 + Rr + r^2)$$

Где је Н - висина зрачног поља, R - биспинални дијаметар, r - ширина зрачног поља.



Слика 4. Мерење спољашњих пречника карлице уз помоћ *Breisky*-евог пелвиметра

- Код болесница које су лечене 3D-CRT техником анализирана је и бруто запремина карлице, запремина субкутаног масног ткива, запремина мокраћне бешике, ректума и „цревне кесе“ (енг. *bowel bag*). Сви волумени су дефинисани уз помоћ СТ-базираног 3D-приступа. Запремина карлице је дефинисана на основу делинеације укупног волумена карлице почевши напред и горе од предње горњих бедрених бодљи, позади од четвртог/петог лумбалног нивоа кичмене мождине, док је доња граница била интроитус вагине.
- Анамнестички подаци везани за навике болесница - пушење цигарета, конзумирање алкохола.
- Збуњујуће варијабле:
 - Подаци из медицинске документације (историја болести и зрачни картон): хистолошки тип тумора, стадијум болести.
 - Социо-демографски подаци (анамнестички подаци): старост, образовање.

Болесницама из обе анализе урађен је клинички преглед при пријему у болницу. Посебан аспект у домену истраживања имао је и аналитички приступ иницијалним лабораторијским анализама (вредности хемоглобина, еритроцита, леукоцита, глукозе, аспратат аминотрансферазе, аланин аминотрансферазе, алкалне фосфатазе, урее, креатинина, као и вредности калијума, натријума, калцијума и хлора) које су рађене у Служби за лабораторијску дијагностику Клиничког центра Крагујевац, док су све остале компоненте клиничког истраживања спроведене у Центру за онкологију и радиологију Клиничког центра Крагујевац.

3.8. Поступак испитивања

На пријему су евидентиране основне социо-демографске карактеристике болесница и релевантни анамнестички подаци од истраживачког интереса. Такође, процењивано је опште стање болесница, налази лабораторијских анализа на пријему, а затим је утврђивана телесна висина, телесна маса, обим струка, као и обими и пречници карлице. Болесницама које су лечене 3D-CRT техником, сва мерења и волумени од

значаја учињени су након СТ симулације. Клиничке варијабле које су анализирани у погледу фактора ризика за настанак АРТ верификоване су непосредно пре започињања ССРТ.

У складу са планом истраживања, једном недељно током лечења, ординирајући радиотерапеут разговарао је са болесницама и обављао преглед, уз анализу и праћење и варијабле од истраживачког интереса. При свакој наредној посети, поред контролисања вредности лабораторијских параметара, процењиване су и промене телесне масе и обима, као и тегобе настале као последица зрачења. Интензитет хематолошке, гастроинтестиналне и генитоуринарне токсичности градиран је према релеватним RTOG критеријумима за градирање акутног радијационог морбидитета, односно СТСАЕ критеријумима који се односе на токсичност испољену од првог до деведесетог дана од почетка зрачења, као и путем VAS скале. Сви параметри праћени током студије у испитиваној и контролној групи детаљно су анализирани и упоређивани.

3.9. Снага студије

Величина група је одређена на основу снаге студије од 80% и вероватноће да ће се направити статистичка грешка типа 1 (α) од 0,05, а сходно формули за израчунавање величине узорка када се тражи разлика у заступљености једне од вредности дихотомне варијабле између две групе. Обзиром да је литературно очекивана заступљеност једне од вредности дихотомне варијабле 0,31, утврђено је да је у истраживање неопходно укључити најмање 84 болеснице, подељене у обе истобројне групе (216).

3.10. Статистичке методе обраде резултата добијених у истраживању

Прикупљени подаци су обрађени методама дескриптивне статистике, уз коришћење мера централне тенденције и стандардне девијације за континуиране варијабле са нормалном дистрибуцијом и релативне фреквенце за категоричке варијабле. За континуиране варијабле значајност разлика је тестирана применом параметријског *Student's T* теста и непараметријским тестовима (*Mann - Whitney U* тест) у случају неправилне дистрибуције података. За категоричке варијабле коришћен је χ^2 тест. Разлика у компарираним подацима сматрала се статистички значајном уколико је вероватноћа нулте хипотезе била мања од 5% ($p < 0,05$). Варијабле које су се иницијалним аналитичким приступом показале као потенцијално значајни предиктори развоја АРТ, анализирани су потом уз помоћ мултиваријантне бинарне логистичке регресије у циљу процене степена повезаности (јачина везе) предикторских независних варијабли и праћеног исхода (изражен у вредностима односа шанси (енг. *Odds Ratio - OR*) са 95% интервалом поверења (95% CI)). *Benjamini-Hochberg* метод је коришћен за контролу стопе лажно позитивних резултата и корекцију вишеструког поређења p вредности. *Spearman*-ов коефицијент је употребљаван за испитивање конвергентне корелације између скорова скала за градирање токсичности. За прорачун и обраду података коришћен је SPSS-18 статистички софтвер за *Windows (Chicago, IL, USA)*.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Процена присуства и интензитета карактеристичних манифестација акутне радијационе токсичности

Процена присуства и интензитета АРТ урађена је према релевантним СТСАЕ и RTOG критеријумима, али и применом VAS скале. Прецизном анализом уочено је да су резултати одређивања степена токсичности на сва три начина готово идентични (Табела 6). Обзиром на добијене вредности *Spearman*-овог коефицијента и изузетну конвергентну корелацију између скорова све три скале, у даљем тексту биће представљени искључиво резултати у којима је интензитет токсичности градиран уз помоћ СТСАЕ критеријума.

Табела 6. Анализа конвергентне корелације скорова токсичности процењиван на основу СТСАЕ, RTOG критеријума и VAS скале

| | | СТСАЕ скор | RTOG скор | VAS скор |
|-------------------------------|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Гастроинтестинална токсичност | СТСАЕ скор | $r=1,000$, $p<0,001$ | $r=0,933$, $p<0,001$ | $r=0,944$, $p<0,001$ |
| | RTOG скор | $r=0,933$, $p<0,001$ | $r=1,000$, $p<0,001$ | $r=0,912$, $p<0,001$ |
| | VAS скор | $r=0,944$, $p<0,001$ | $r=0,912$, $p<0,001$ | $r=1,000$, $p<0,001$ |
| Генитоуринарна токсичност | СТСАЕ скор | $r=1,000$, $p<0,001$ | $r=0,963$, $p<0,001$ | $r=0,942$, $p<0,001$ |
| | RTOG скор | $r=0,963$, $p<0,001$ | $r=1,000$, $p<0,001$ | $r=0,966$, $p<0,001$ |
| | VAS скор | $r=0,942$, $p<0,001$ | $r=0,966$, $p<0,001$ | $r=1,000$, $p<0,001$ |
| Хематолошка токсичност | СТСАЕ скор | $r=1,000$, $p<0,001$ | $r=0,858$, $p<0,001$ | $r=0,965$, $p<0,001$ |
| | RTOG скор | $r=0,858$, $p<0,001$ | $r=1,000$, $p<0,001$ | $r=0,898$, $p<0,001$ |
| | VAS скор | $r=0,965$, $p<0,001$ | $r=0,898$, $p<0,001$ | $r=1,000$, $p<0,001$ |

4.2. Дистрибуција различитих аспеката акутне радијационе токсичности током третмана

Манифестована акутна радијациона токсичност је у свим категоријама била благог до умереног интензитета. Интересантно је истакнути да је присуство АРТ било учесталије код болесница лечених 3D-CRT техником, али да је иста била нижег интензитета. У групи пацијенткиња код којих је спроведена 3D-CRT техника, није забележена ни једна манифестација градуса 4 АРТ (График 1). Код свих болесница из група „случајева“ евидентирано је више од једног вида токсичности.

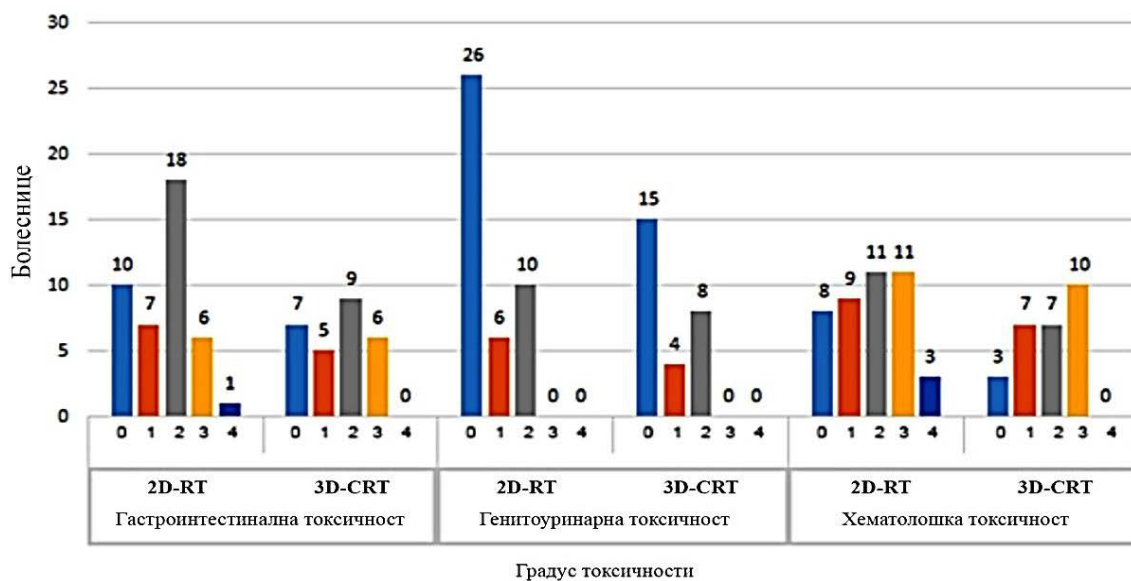


График 1. Дистрибуција интензитета акутне радијационе токсичности у зависности од примењене радиотерапијске технике

Гастроинтестинална токсичност је била најчешће благог до умереног интензитета (График 1 и 2). Код 74% болесница из групе „случајева“ које су лечене 3D-CRT техником, забележене су манифестације акутне гастроинтестиналне токсичности (График 1).

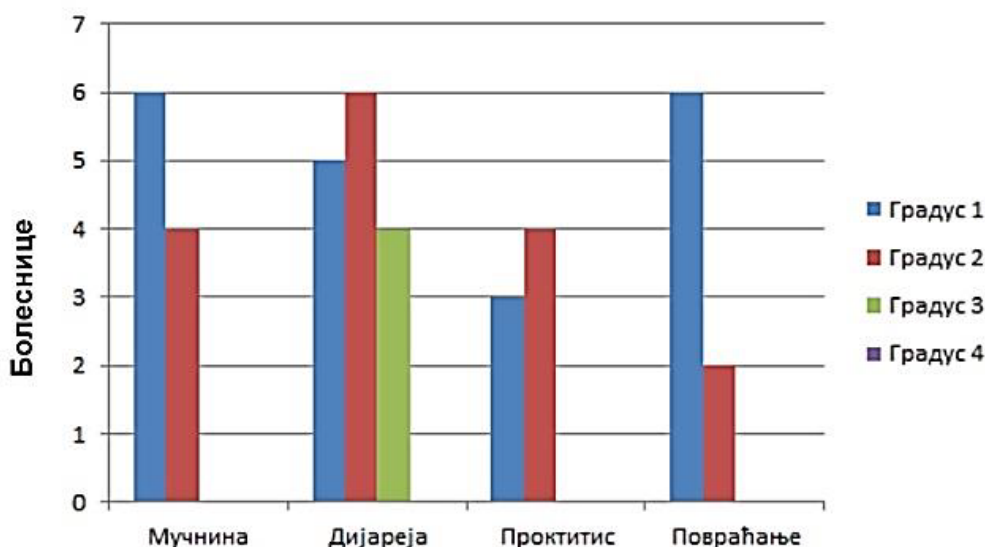


График 2. Заступљеност интензитета појединих манифестација акутне гастроинтестиналне токсичности код болесница које су лечене 3D-CRT техником

У групи „случајева“ код болесница лечених 2D-RT техником, гастроинтестинална токсичност испољена је у 71,2% (График 1). У оквиру анализе гастроинтестиналне токсичности, процењиван је интензитет АРТ који се манифестовао у виду мучнине, дијареје, проктитиса и повраћања. Интензитет наведених видова гастроинтестиналне токсичности током третмана се најчешће кретао између градуса 1 и 2. Најизраженија манифестација гастроинтестиналне токсичности била је појава дијареје, чији је интензитет АРТ у обе анализе досегао и до градуса 3 (Графици 2 и 3).

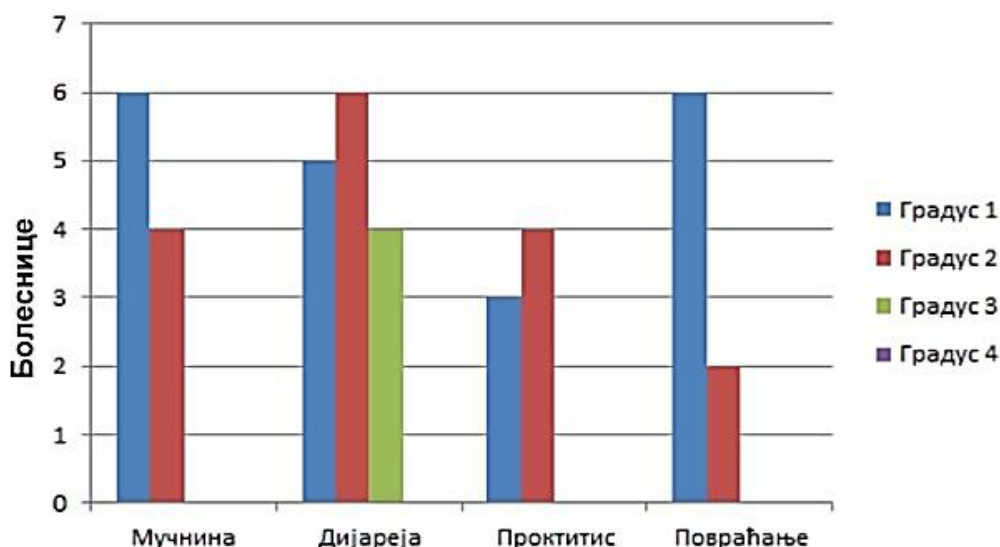


График 3. Заступљеност интензитета појединих манифестација акутне гастроинтестиналне токсичности код болесница лечених 2D-RT техником

Најчесталија манифестација АРТ у групи „случајева“ у обе анализе била је хематолошка токсичност, која је била чешће присутна код болесница зрачених 3D-CRT (88,8%) у односу на пацијенткиње које су биле изложене радиотерапији 2D-RT техником (81,0%) (График 1). Хематолошка токсичност интегрисала је појаву анемије, леукопеније, неутропеније, лимфопеније и тромбоцитопеније у току третмана. У обе анализе, најзаступљеније манифестације хематолошке токсичности биле су градуса 1 или 2 АРТ (Графици 4 и 5). Интензитет градуса 4 АРТ није забележен код болесница зрачених 3D-CRT техником (График 4). У току CCRT третмана није забележен смртни исход као последица спроведеног лечеља, односно градус 5 АРТ.

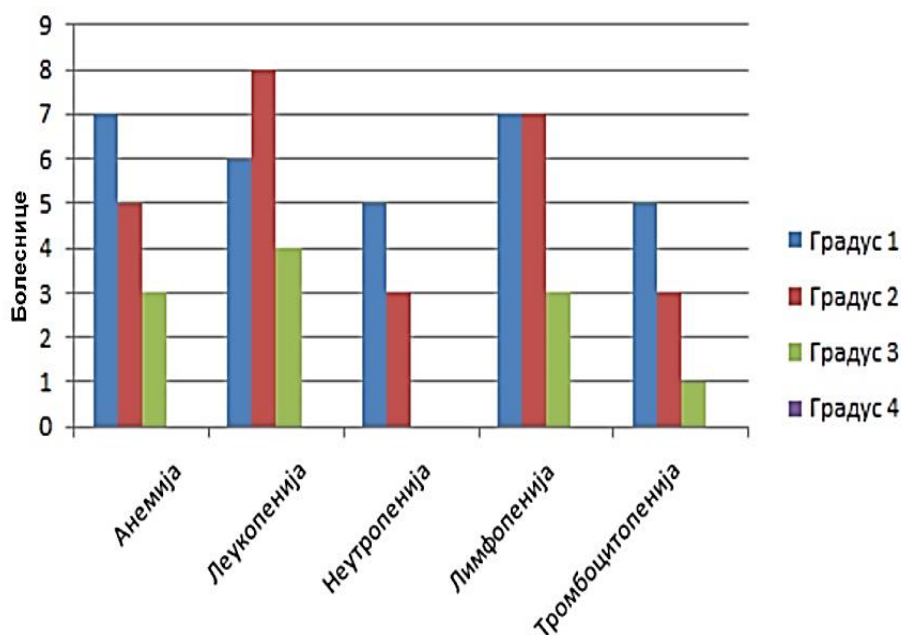


График 4. Заступљеност интензитета појединих манифестација акутне хематолошке токсичности код болесница лечених 3D-CRT техником

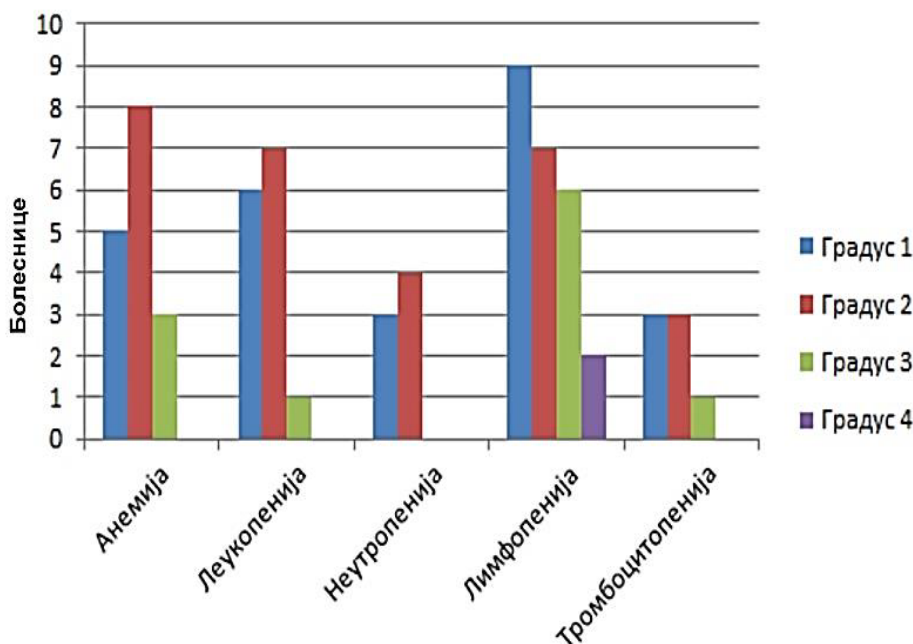


График 5. Заступљеност интензитета појединих манифестација акутне хематолошке токсичности код болесница лечених 2D-RT техником

4.3. Анализа акутне радијационе токсичности уопште код болесница зрачених 3D-CRT техником

Испитивање фактора који би потенцијално могли утицати на појаву акутне радијационе токсичности у анализи болесница које су зрачене 3D-CRT техником укључивало је анализу личне терапије, чиниоца повезаних са применом хемиотерапије, радиотерапије и брахитерапије, као и анализу конституционих параметара од интереса, нарочито оних који се односе на анатомске и волуметријске карактеристике карлице.

4.3.1. Конституционе карактеристике болесница

Код свих испитиваних болесница, спроведена је детаљна анализа анатомске конфигурације карлице и других конституционих параметара који се односе на висину, телесну масу и BMI. У групи пацијенткиња које су лечене 3D-CRT техником, захваљујући напредној СТ технологији, учињена је волуметријска анализа бруто запремине карлице, запремине органа од ризика (бешика, ректум и „*bowel bag*“), као и поткожног масног ткива предела карлице (Слика 5). Такође, анализирани су пречници, на основу мерења референтних тачака на коштаном структурама карлице. Карактеристичне разлике између група приказане су на Слици 5. Већина измерених пречника карлице и волумена од интереса имала је ниже вредности у групи „случајева“ у односу на контролну групу. Болеснице из групе „случајева“ биле су ситније грађе, са доминантном заступљеношћу болесница са телесном масом испод 60 kg и BMI испод 21 kg/m². Забележене волуметријске одлике органа од ризика (бешика, ректум и „*bowel bag*“) указивале су да се запремина ових органа разликовала између група.



Слика 5. Карактеристичне конституционе особине болесница из групе „случајева“ и контролне групе код болесница зрачених 3D-CRT техником

4.3.2. Дистрибуција токсичности

У складу са планом истраживања, који се односио на проспективно праћење болесница из обе анализе за време трајања студије, једном недељно је евалуирано присуство и степен АРТ.

У студији је праћено кретање степена интензитета акутне гастроинтестиналне, генитоуринарне и хематолошке токсичности. Испитивани видови токсичности углавном су се појављивали од друге недеље и са различитим степеном одржавања, присутни су били до краја третмана.

Тренд заступљености одређених градуса гастроинтестиналне АРТ по недељама третмана, презентован је на Графику 6. Кретање интензитета токсичности указује на нагли скок јачине гастроинтестиналне токсичности између четврте и шесте недеље, а потом и постепен пад. Међутим, одржавање нижег интензитета овог вида токсичности забележено је до краја третмана.

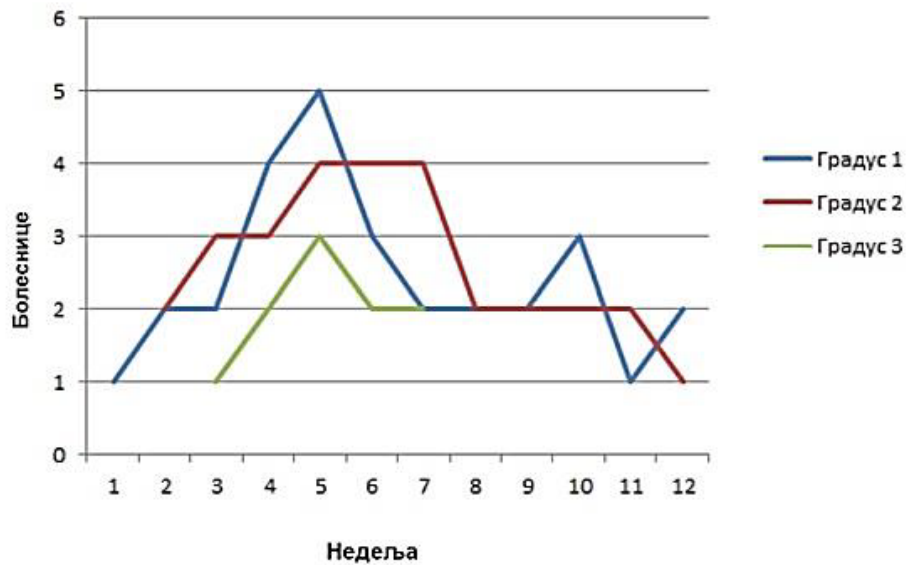


График 6. Тренд интензитета акутне гастроинтестиналне токсичности у групи болесница код којих је примењена 3D-CRT техника

Генитоуринарна токсичност је била најређа манифестација АРТ и забележена је код 44,4% болесница из групе „случајева“ које су зрачене 3D-CRT техником (График 1). Тренд појаве овог вида токсичности бележи два пика са најјачим интензитетом АРТ између треће и четврте недеље, односно седме и девете недеље, што је пратило почетак брахитерапије (График 7). Наиме, код одређеног процента болесница брахитерапија није започета у уобичајеном оквиру, око петнаесте EBRT сеансе, већ се са почетком каснило због техничких и финансијских разлога.

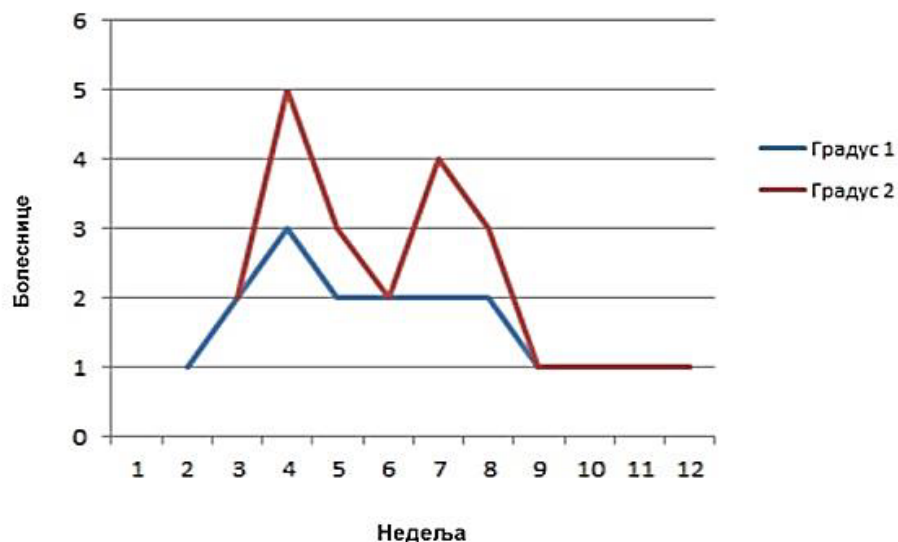


График 7. Тренд интензитета акутне генитоуринарне токсичности у групи болесница код којих је примењена 3D-CRT техника

Хематолошка токсичност је најчешће испољени вид АРТ у категорији болесница код којих је примењена 3D-CRT техника. Учесталост хематолошке токсичности почиње да расте већ у другој недељи лечења и одржава се до краја третмана, уз постепен пад по окончању хемиопотенцијације. У овој анализи, интензитет АРТ није превазилазио градус 3 (График 8).

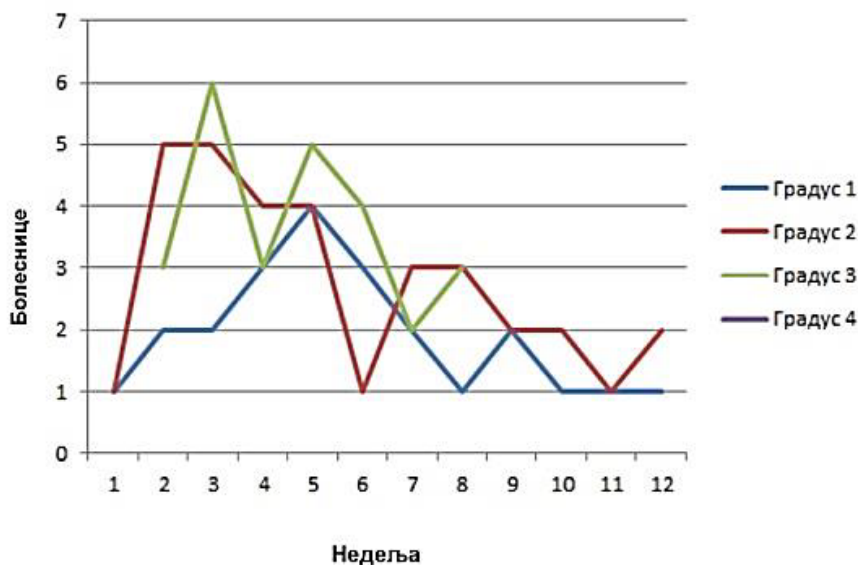


График 8. Тренд интензитета акутне хематолошке токсичности у групи болесница код којих је примењена 3D-CRT техника

4.3.3. Фактори ризика за настанак акутне радијационе токсичности код болесница лечених 3D-CRT техником

Карактеристике болесница код којих је примењена 3D-CRT техника, као и разлике по питању варијабли од истраживачког интереса између праћених група приказане су у Табели 7. Анализа је показала да пушење цигарета има статистички значајан утицај на појаву АРТ ($\chi^2=4,800$, $p=0,028$). Међутим, нису верификоване статистички значајне разлике између праћених група по питању старости болесница, нивоа образовања, *Charlson's comorbidity-age combined risk scor-a*, присуства хипертензије, конзумације алкохола, претходне хируршке интервенције у абдомену или карлици, патохистолошког типа тумора или FIGO стадијума болести ($p>0,05$).

Анализом ефеката специфичних лекова примењених у току радиотерапије, утврђено је да терапија АСЕ инхибиторима истовремено са радиотерапијом остварује статистички значајан утицај на појаву АРТ ($\chi^2=4,909$, $p=0,027$). Такође, ординирање више од 4 циклуса хемиотерапије и терапија β -блокаторима не показују сигнификантан утицај на појаву АРТ ($p>0,05$).

Анализа параметара повезаних са радиотерапијском техником утврдила је да у значајној мери настанку АРТ доприносе пауза у спровођењу третмана дужа од 7 дана ($\chi^2=6,577$, $p=0,010$) и волумен мокраћне бешике ($t=4,483$, $p<0,001$). Са друге стране, утврђено је да на развој АРТ не утичу примена радиотерапије у болничким условима параметри повезани са спроведеном брахитерапијом, као што су дужина интраутерине сонде >5 cm, доприноси дозе на ректум и мокраћну бешику у току брахитерапије, примена парааорталних поља, укупно трајање радиотерапије преко 56 дана,

придржавање предложеног режима исхране, запремина ректума или „*bowel bag*“ запремина ($p>0,05$).

На пољу утицаја конституционих параметра за појаву АРТ, значајним су се издвојили телесна маса ≤ 60 kg ($\chi^2=5,684$, $p=0,017$), ВМІ испод 21 kg/m² ($\chi^2=5,082$, $p=0,024$), бруто запремина карлице ($\chi^2=4,516$, $p<0,001$) и запремина субкутаног масног ткива ($\chi^2=4,472$, $p<0,001$). Интересантно је запажање да телесна висина ≥ 175 cm није показала утицај од значаја на појаву АРТ ($p>0,05$).

Табела 7. Фактори ризика за настанак акутне радијационе токсичности код болесница зрачених 3D-CRT техником

| Варијабле | Група „случајева“ (n=27) | Контролна група (n=27) | Тест и p вредност |
|--|--------------------------|------------------------|---|
| Старост болесница | 50,41 ± 9,16 | 49,78 ± 9,07 | $t=-1,254$ $p=0,801$ |
| Образовање | | | $\chi^2=1,730$ $p=0,421$ |
| Основна школа | 3 (11,1%) | 1 (3,7%) | |
| Средња школа | 16 (59,3%) | 20 (74,1%) | |
| Факултет | 8 (26,6%) | 6 (22,2%) | |
| Charlson's comorbidity-age combined risk score | | | $\chi^2=0,929$ $p=0,818$ |
| Скор 2 (благо болестан) | 5 (18,5%) | 5 (18,5%) | |
| Скор 3 (умерено болестан) | 5 (18,5%) | 7 (25,9%) | |
| Скор 4 (тешко болестан) | 7 (25,9%) | 8 (29,6%) | |
| Скор 5 (врло тешко болестан) | 10 (37,0%) | 7 (25,9%) | |
| Присуство хипертензије | 8 (44,4%) | 10 (37,0%) | $\chi^2=0,247$ $p=0,619$ |
| Пушење цигарета | 16 (59,3%) | 8 (29,6%) | $\chi^2=4,800$ $p=0,028$ |
| Конзумирање алкохола | 4 (14,8%) | 3 (11,1%) | $\chi^2=0,164$ $p=0,685$ |
| Претходна хируршка интервенција у абдомену или малој карлици | 10 (37,0%) | 9 (33,3%) | $\chi^2=0,081$ $p=0,776$ |
| Патохистолошки тип тумора | | | $\chi^2=1,080$ $p=0,299$ |
| Сквамоцелуларни карцином | 26 (96,3%) | 24 (88,9%) | |
| Аденокарцином | 3 (11,1%) | 1 (3,7%) | |
| FIGO стадијум | | | $\chi^2=1,972$ $p=0,578$ |
| IIВ | 9 (33,3%) | 7 (25,9%) | |
| IIIА | 7 (25,9%) | 10 (37,0%) | |
| IIIВ | 8 (29,6%) | 5 (18,5%) | |
| IVА | 3 (11,1%) | 5 (18,5%) | |
| Примена АСЕ инхибитора | 15 (55,6%) | 7 (25,9%) | $\chi^2=4,909$ $p=0,027$ |
| Примена β -блокатора | 4 (14,8%) | 10 (37,0%) | $\chi^2=3,471$ $p=0,062$ |
| Примена преко 4 циклуса хемиотерапије | 9 (33,3%) | 10 (37,0%) | $\chi^2=0,081$ $p=0,776$ |
| Реализација радиотерапије у болничким условима | 5 (18,5%) | 10 (37,0%) | $\chi^2=2,308$ $p=0,129$ |
| Интраутерина сонда ≥ 5 cm | 20 (74,1%) | 22 (81,5%) | $\chi^2=0,429$ $p=0,513$ |

| | | | |
|--|---------------------|---------------------|---|
| Примена парааорталних поља | 3 (11,1%) | 5 (18,5%) | $\chi^2=0,587$ $p=0,444$ |
| Допринос на ректум (%) | 62,08% ± 11,18 | 55,37 ± 16,55 | $t=-1,474$ $p=0,087$ |
| Допринос на бешику (%) | 59,95 ± 16,38 | 52,22 ± 13,13 | $t=-1,910$ $p=0,062$ |
| Укупно трајање радиотерапије преко 56 дана | 21 (77,8%) | 17 (63,0%) | $\chi^2=1,421$ $p=0,233$ |
| Пауза у спровођењу третмана преко 7 дана | 14 (51,9%) | 5 (18,5%) | $\chi^2=6,577$ $p=0,010$ |
| Придржавање прописаног режима исхране | | | $\chi^2=2,222$ $p=0,329$ |
| Да | 7 (25,9%) | 11 (40,6%) | |
| Не | 12 (44,4%) | 12 (44,4%) | |
| Делимично | 8 (29,6%) | 4 (14,8%) | |
| Запремина бешике (cm ³) | 273,65 ± 41,65 | 226,65 ± 35,20 | $t=-4,483$ $p<0,001$ |
| Запремина ректума (cm ³) | 133,59 ± 24,64 | 125,47 ± 19,31 | $t=-1,348$ $p=0,184$ |
| „ <i>Bowel bag</i> “ запремина (cm ³) | 792,69 ± 85,68 | 764,77 ± 143,05 | $t=-0,870$ $p<0,388$ |
| Телесна висина ≥175 cm | 9 (33,3%) | 5 (18,5%) | $\chi^2=1,543$ $p=0,214$ |
| Телесна маса ≤60 kg | 12 (44,4%) | 4 (14,8%) | $\chi^2=5,684$ $p=0,017$ |
| ВМИ ≤21 kg/m ² | 13 (48,1%) | 21 (77,8%) | $\chi^2=5,082$ $p=0,024$ |
| Бруто запремина карлице (cm ³) | 4675,74 ± 934,06 | 6162,66 ±1433,51 | $t=4,516$ $p<0,001$ |
| Запремина субкутаног масног ткива (cm ³) | 1384,18 ± 0,55 | 2402,62 ± 0,95 | $t=4,772$ $p<0,001$ |

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (SD) односно (n) учесталост

Применом мултиваријантне бинарне логистичке регресије, анализирани су варијабле које су претходним моделом анализе издвојене као статистички значајне (Табела 8). У домену поменуте анализе разматране су следеће варијабле: пушење цигарета, примена АСЕ инхибитора, пауза у спровођењу третмана преко 7 дана, запремина бешике, телесна маса испод 60 kg, ВМІ испод 21 kg/m², бруто запремина карлице и запремина поткожног масног ткива. Од свих анализираних параметара, фактори са утицајем од значаја за појаву АРТ код болесница које су зрачене 3D-CRT техником су примена АСЕ инхибитора ($OR_{adjusted}=0,060$, 95% CI =0,004-0,817; $p=0,035$) и запремина бешике ($OR_{adjusted}=1,034$, 95% CI =1,003-1,085; $p=0,034$) (*Goodness-of-Fit Test for Hosmer-Lemeshow* за спроведену логистичку регресију: $Chi-square=5,694$, $df=8$, $p=0,682$; *Cox & Snell R Square=0,605*; *Nagelkerke R Square=0,807*).

Табела 8. Анализа фактора ризика за настанак акутне радијационе токсичности код болесница зрачених 3D-CRT техником применом мултиваријантне бинарне логистичке регресије

| Варијабле | Однос шанси (<i>Odds ratio</i>) (95% интервал поверења) | <i>p</i> вредност |
|--|--|-----------------------------|
| Пушење цигарета | 1,043 (0,109-9,991) | $p=0,971$ |
| Примена АСЕ инхибитора | 0,060 (0,004-0,817) | $p=0,035$ |
| Пауза у спровођењу третмана преко 7 дана | 6,384 (0,544-74,991) | $p=0,140$ |
| Запремина бешике (cm ³) | 1,034 (1,003-1,085) | $p=0,034$ |
| Телесна маса ≤60 kg | 1,767 (0,047-66,503) | $p=0,758$ |
| ВМІ испод 21 kg/m ² | 0,745 (0,494-1,125) | $p=0,162$ |
| Бруто запремина карлице (cm ³) | 1,000 (0,998-1,003) | $p=0,276$ |
| Запремина субкутаног масног ткива (cm ³) | 0,998 (0,995-1,001) | $p=0,234$ |

4.3.4. Фактори ризика за настанак акутне гастроинтестиналне, генитоуринарне и хематолошке токсичности

Након иницијално спроведене анализе фактора ризика за настанак АРТ уопште, анализирани су фактори који потенцијално могу утицати на појаву карактеристичних видова токсичности током третмана. Наведени фактори су испитивани у оквиру анализе фактора ризика за настанак посебно акутне радијационе гастроинтестиналне, генитоуринарне и хематолошке токсичности. Примењене додатне анализе условиле су формирање нових група „случајева“, са већом бројчаном разликом између група у корист контролне групе. Анализе фактора ризика за настанак карактеристичних манифестација токсичности спроведене су на основу разлике у заступљености варијабли између група „случајева“ и контрола.

4.3.4.1. Гастроинтестинална токсичност

У групи болесница које су лечене 3D-CRT техником у оквиру CCRT, симптоми гастроинтестиналне токсичности су се јавили код 19 испитаница које су чиниле групу „случајева“, док је 35 чинило контролну групу. Основне карактеристике болесница из обе групе у овом домену приказане су у Табели 9. Утврђено је да на појаву акутне гастроинтестиналне токсичности значајан ефекат остварује пушење цигарета ($\chi^2=5,704$, $p<0,017$). Старост болесница, образовање, *Charlson's comorbidity-age combined risk score*, хипертензија, пушење цигарета, конзумирање алкохола, претходна хируршка интервенција у абдомену или малој карлици, патохистолошки тип тумора и FIGO стадијум болести нису идентификовани као чиниоци који могу допринети настанку овог вида токсичности ($p>0,05$).

Подробнијом анализом личне терапије болесница, као и режима хемио и радиотерапије, установљено је да на појаву акутне гастроинтестиналне токсичности статистички значајно утичу примена АСЕ инхибитора ($\chi^2=6,102$, $p<0,014$), радиотерапија у болничким условима ($\chi^2=7,407$, $p<0,006$), допринос на ректум ($t=5,394$, $p=0,024$) и бешику ($t=-2,432$, $p=0,018$) у току брахитерапије. Примена β -блокатора, примена преко 4 циклуса хемиотерапије, трајање третмана преко 56 дана и пауза у спровођењу третмана дужа од 7 дана, примена парааорталних поља, као и придржавање прописаног режима исхране, са друге стране, не утичу сигнификантно на повећање овог вида токсичности ($p>0,05$).

Карактеристике болесница које се односе на њихову конституцију, а код којих је анализирана појава акутне гастроинтестиналне токсичности представљене су у Табели 9. Од испитиваних конституционих параметара, као статистички најзначајнији чиниоци издвојили су се запремина бешике ($t=-2,541$, $p=0,015$), телесна маса ≤ 60 kg ($\chi^2=7,439$, $p=0,006$), бруто запремина карлице ($t=2,865$, $p=0,006$) и запремина поткожног масног ткива ($t=3120$, $p=0,003$). Поуздана веза између појаве гастроинтестиналне токсичности и телесне висине односно ВМІ испод 21 kg/m^2 , као и „*bowel bag*“ запремине није пак верификована ($p>0,05$).

Табела 9. Фактори ризика за појаву гастроинтестиналне токсичности у групи болесница код којих је спроведена 3D-CRT техника

| Варијабле | Група „случајева“ (n=19) | Контролна група (n=35) | Тест и p вредност |
|---|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| Старост болесница | 49,21 ± 10,00 | 50,57 ± 8,58 | t=0,525 p=0,602 |
| Образовање | | | $\chi^2=1,085$ p=0,58 |
| Основна школа | 2 (10,5%) | 2 (5,7%) | |
| Средња школа | 11 (57,9%) | 25 (71,4%) | |
| Факултет | 6 (31,6%) | 8 (22,9%) | |
| Charlson's comorbidity/age combined risk score | | | $\chi^2=2,326$ p=0,508 |
| Скор 2 (благо болестан) | 4 (21,1%) | 6 (17,1%) | |
| Скор 3 (умерено болестан) | 2 (10,5%) | 10 (28,6%) | |
| Скор 4 (тешко болестан) | 6 (31,6%) | 9 (25,7%) | |
| Скор 5 (врло тешко болестан) | 7 (36,8%) | 10 (28,6%) | |
| Присуство хипертензије | 9 (47,4%) | 10 (52,6%) | $\chi^2=0,887$ p=0,346 |
| Пушење цигарета | 8 (42,1%) | 11 (57,9%) | $\chi^2=2,148$ p=0,143 |
| Конзумирање алкохола | 1 (5,3%) | 6 (17,1%) | $\chi^2=1,540$ p=0,215 |
| Претходна хируршка интервенција у абдомену или малој карлици | 7 (36,8%) | 12 (34,3%) | $\chi^2=0,035$ p=0,851 |
| Патохистолошки тип тумора | | | $\chi^2=0,197$ p=0,658 |
| Сквамоцелуларни карцином | 18 (94,7%) | 32 (91,4%) | |
| Аденокарцином | 1 (5,3%) | 3 (8,6%) | |
| FIGO стадијум | | | $\chi^2=0,463$ p=0,927 |
| IIВ | 6 (31,6%) | 10 (28,6%) | |
| IIIА | 6 (31,6%) | 11 (31,4%) | |
| IIIВ | 5 (26,3%) | 8 (22,9%) | |
| IVА | 2 (10,5%) | 6 (17,1%) | |

| | | | |
|--|-------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Примена АСЕ инхибитора | 12 (63,2%) | 7 (36,8%) | $\chi^2=6,102$ $p=0,014$ |
| Примена β -блокатора | 2 (10,5%) | 12 (34,3%) | $\chi^2=3,620$ $p=0,057$ |
| Примена преко 4 циклуса хемиотерапије | 11 (57,9%) | 8 (42,1%) | $\chi^2=0,616$ $p=0,433$ |
| Реализација радиотерапије у болничким условима | 1 (5,3%) | 14 (40,0%) | $\chi^2=7,407$ $p=0,006$ |
| Примена парааорталних поља | 1 (5,3%) | 7 (20,0%) | $\chi^2=2,119$ $p=0,145$ |
| Допринос на ректум (%) | 60,10 \pm 11,00 | 57,983 \pm 16,04 | $t=5,394$ $p=0,024$ |
| Допринос на бешику (%) | 62,63 \pm 16,51 | 52,54 \pm 13,40 | $t=-2,432$ $p=0,018$ |
| Укупно трајање радиотерапије преко 56 дана | 15 (78,9%) | 23 (65,7%) | $\chi^2=1,034$ $p=0,309$ |
| Пауза у спровођењу третмана преко 7 дана | 9 (47,4%) | 10 (28,6%) | $\chi^2=1,908$ $p=0,167$ |
| Придржавање прописаног режима исхране | | | |
| Да | 4 (21,1%) | 14 (40,0%) | $\chi^2=1,989$ $p=0,370$ |
| Не | 10 (52,6%) | 14 (40,0%) | |
| Делимично | 5 (23,3%) | 7 (20,0%) | |
| Запремина бешике (cm ³) | 270,37 \pm 39,34 | 239,37 \pm 44,63 | $t=-2,541$ $p=0,015$ |
| „Bowel bag“ запремина (cm ³) | 779,55 \pm 60,77 | 778,28 \pm 140,06 | $t=-0,038$ $p=0,970$ |
| Телесна висина ≥ 175 cm | 4 (21,1%) | 10 (28,6%) | $\chi^2=0,363$ $p=0,547$ |
| ВМИ ≤ 21 kg/m ² | 9 (47,4%) | 25 (71,4%) | $\chi^2=3,057$ $p=0,080$ |
| Телесна маса ≤ 60 kg | 10 (52,6%) | 6 (17,1%) | $\chi^2=7,439$ $p=0,006$ |
| Бруто запремина карлице (cm ³) | 4748,36 \pm 930,92 | 5861,00 \pm 1543,50 | $t=2,865$ $p=0,006$ |
| Запремина субкутаног масног ткива (cm ³) | 1396,15 \pm 502,83 | 2163,34 $\pm 1002,57$ | $t=3,120$ $p=0,003$ |

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (SD) односно (n) учесталост

Варијабле које су се издвојиле као чиниоци од значаја у оквиру униваријантне анализе, испитиване су потом применом мултиваријантне бинарне логистичке регресије (Табела 10). У контексту анализе гастроинтестиналне токсичности у групи пацијенткиња код којих је спроведена 3D-CRT техника истраживан је утицај примене АСЕ инхибитора, реализације радиотерапије у болничким условима, доприноса дозе на бешику и ректум у току брахитерапије, запремине бешике, телесне масе ≤ 60 kg, бруто запремине карлице и запремине поткожног масног ткива. Од анализираних варијабли, као значајни чиниоци у овом домену издвојили су се примена АСЕ инхибитора ($OR_{adjusted}=0,051$, $95\%CI=0,007-0,358$; $p=0,003$), реализација радиотерапије у болничким условима ($OR_{adjusted}=15,752$, $95\%CI=1,351-183,683$; $p=0,028$) и бруто запремина карлице ($OR_{adjusted}=0,999$, $95\%CI=0,998-1,000$; $p=0,005$) (*Goodness-of-Fit Test for Hosmer-Lemeshow* за спроведену логистичку регресију: $Chi-square=8,356$, $df=8$, $p=0,399$; $Cox \& Snell R Square=0,410$; $Nagelkerke R Square=0,565$).

Табела 10. Анализа фактора ризика за настанак гастроинтестиналне токсичности код болесница зрачених 3D-CRT техником применом мултиваријантне бинарне логистичке регресије

| Варијабле | Однос шанси (<i>Odds ratio</i>) (95% интервал поверења) | <i>p</i> вредност |
|--|--|-----------------------|
| Примена АСЕ инхибитора | 0,051 (0,007-0,358) | <i>p=0,003</i> |
| Реализација радиотерапије у болничким условима | 15,752 (1,351-183,683) | <i>p=0,028</i> |
| Допринос на ректум (%) | 0,978 (0,910-1,050) | <i>p=0,536</i> |
| Допринос на бешику (%) | 1,041 (0,968-1,120) | <i>p=0,280</i> |
| Запремина бешике (cm ³) | 1,767 (0,047-66,503) | <i>p=0,758</i> |
| Телесна маса ≤ 60 kg | 2,729 (0,430-17,321) | <i>p=0,287</i> |
| Бруто запремина карлице (cm ³) | 0,999 (0,998-1,000) | <i>p=0,005</i> |
| Запремина субкутаног масног ткива (cm ³) | 0,999 (0,996-1,003) | <i>p=0,702</i> |

4.3.4.2. Генитоуринарна токсичност

Генитоуринарна токсичност је у току ССРТ третмана код пацијенткиња које су зрачене 3D-CRT техником, била најређе испољена манифестација токсичности. Детаљна анализа обухватила је 12 болесница које су чиниле групу „случајева“ и 42 болеснице које су чиниле контролну групу. Основне карактеристике испитаница из обе групе код којих је анализирана генитоуринарна токсичност приказане су у Табели 11. На појаву акутне генитоуринарне токсичности нису сигнификантно утицали старост болесница, образовање, *Charlson's comorbidity-age combined risk score*, хипертензија, пушење цигарета, конзумирање алкохола, претходна хируршка интервенција у абдомену или малој карлици, патохистолошки тип тумора и FIGO стадијум болести ($p>0,05$).

Анализа личне терапије болесница, као и режима хемио и радиотерапије, показала је да у значајној мери на појаву акутне генитоуринарне токсичности утичу допринос на бешику у току брахитерапије ($t=-2,662$, $p=0,010$) и пауза у спровођењу третмана дужа од 7 дана ($\chi^2=10,725$, $p<0,001$). Примена АСЕ инхибитора и β -блокатора, примена преко 4 циклуса хемотерапије, реализација радиотерапије у болничким условима, допринос на ректум, примена парааорталних поља, трајање третмана преко 56 дана, као и придржавање прописаног режима исхране не утичу сигнификантно на повећање овог вида токсичности ($p>0,05$).

Од анализираних конституционих карактеристика болесница код којих се развила акутна генитоуринарна токсичност, као статистички најзначајнији фактор верификована је телесна маса ≤ 60 kg ($\chi^2=6,097$, $p=0,014$). Међутим, значајна веза између појаве генитоуринарне токсичности и телесне висине ≥ 175 cm, ВМІ испод 21 kg/m², запремине бешике, „*bowel bag*“ запремине, бруто запремине карлице и запремине поткожног масног ткива није верификована ($p>0,05$).

Табела 11. Фактори ризика за појаву генитоуринарне токсичности у групи пацијенткиња код којих је примењена 3D-CRT техника

| Варијабле | Група „случајева“ (n=12) | Контролна група (n=42) | Тест и p вредност |
|---|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| Старост болесница | 50,17 ± 10,62 | 50,07 ± 8,68 | t=0,032 p=0,975 |
| Образовање | | | $\chi^2=2,755$ p=0,252 |
| Основна школа | 2 (16,7%) | 2 (4,8%) | |
| Средња школа | 6 (50,0%) | 30 (71,4%) | |
| Факултет | 4 (33,3%) | 10 (23,8%) | |
| Charlson's comorbidity/age combined risk score | | | $\chi^2=0,142$ p=0,986 |
| Скор 2 (благо болестан) | 2 (16,7%) | 8 (19,0%) | |
| Скор 3 (умерено болестан) | 3 (25,0%) | 9 (21,4%) | |
| Скор 4 (тешко болестан) | 3 (25,0%) | 12 (28,6%) | |
| Скор 5 (врло тешко болестан) | 4 (33,3%) | 13 (31,0%) | |
| Присуство хипертензије | 6 (50,0%) | 15 (35,7%) | $\chi^2=0,801$ p=0,371 |
| Пушење цигарета | 8 (66,7%) | 16 (38,1%) | $\chi^2=0,239$ p=0,079 |
| Конзумирање алкохола | 1 (8,3%) | 6 (14,3%) | $\chi^2=0,293$ p=0,588 |
| Претходна хируршка интервенција у абдомену или малој карлици | 4 (33,3%) | 15 (35,7%) | $\chi^2=0,023$ p=0,879 |
| Патохистолошки тип тумора | | | $\chi^2=1,234$ p=0,267 |
| Сквamoцелуларни карцином | 12 (100,0%) | 38 (90,5%) | |
| Аденокарцином | 0 (0,0%) | 4 (9,5%) | |
| FIGO стадијум | | | $\chi^2=0,046$ p=0,924 |
| IIВ | 4 (33,3%) | 12 (28,6%) | |
| IIIА | 4 (33,3%) | 13 (31,0%) | |
| IIIВ | 2 (16,7%) | 11 (26,2%) | |
| IVА | 2 (16,7%) | 6 (14,3%) | |
| Примена ACE инхибитора | 6 (50,0%) | 16 (38,1%) | $\chi^2=0,548$ p=0,459 |
| Примена β-блокатора | 1 (8,3%) | 13 (31,0%) | $\chi^2=2,486$ p=0,115 |
| Примена преко 4 циклуса хемиотерапије | 4 (33,3%) | 15 (35,7%) | $\chi^2=0,023$ p=0,879 |

| | | | |
|--|-------------------|-------------------|--|
| Реализација радиотерапије у болничким условима | 2 (16,7%) | 10 (83,3%) | $\chi^2=0,949$ $p=0,133$ |
| Примена парааорталних поља | 1 (8,3%) | 7 (16,7%) | $\chi^2=0,514$ $p=0,474$ |
| Допринос на ректум (%) | 63,82 ± 10,76 | 57,27 ± 15,07 | $t=-1,402$ $p=0,167$ |
| Допринос на бешику (%) | 65,85 ± 13,56 | 53,30 ± 14,62 | $t=-2,662$ $p=0,010$ |
| Укупно трајање радиотерапије преко 56 дана | 10 (83,3%) | 28 (66,7%) | $\chi^2=1,243$ $p=0,265$ |
| Пауза у спровођењу третмана преко 7 дана | 9 (75,0%) | 10 (23,8%) | $\chi^2=10,725$ $p=0,001$ |
| Придржавање прописаног режима исхране | | | |
| Да | 2 (16,7%) | 16 (38,1%) | $\chi^2=2,009$ $p=0,366$ |
| Не | 7 (58,3%) | 17 (40,5%) | |
| Делимично | 3 (25,0%) | 9 (21,4%) | |
| Запремина бешике (cm ³) | 267,91 ± 33,21 | 245,11 ± 46,91 | $t=-1,570$ $p=0,122$ |
| „ <i>Bowel bag</i> “ запремина (cm ³) | 758,66 ± 60,92 | 784,46 ± 129,39 | $t=-0,667$ $p=0,508$ |
| Телесна висина ≥175 cm | 4 (33,3%) | 10 (23,8%) | $\chi^2=0,441$ $p=0,507$ |
| BMI ≤ 21 kg/m ² | 7 (58,3%) | 27 (64,3%) | $\chi^2=0,142$ $p=0,706$ |
| Телесна маса ≤60 kg | 7 (58,3%) | 9 (21,4%) | $\chi^2=6,097$ $p=0,014$ |
| Бруто запремина карлице (cm ³) | 4987,75 ± 1025,76 | 5607,16 ± 1535,86 | $t=1,311$ $p=0,195$ |
| Запремина субкутаног масног ткива (cm ³) | 1538,66 ± 494,19 | 1994,76 ± 1004,21 | $t=1,514$ $p=0,136$ |

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (SD) односно (n) учесталост

Варијабле које су показале статистичку значајност у овом моделу анализе, анализирани су путем мултиваријантне бинарне логистичке регресије (Табела 12). У оквиру анализе генитоуринарне токсичности код пацијенткиња лечених 3D-CRT техником, испитиван је утицај доприноса на бешику у току брахитерапије, паузе у спровођењу третмана преко 7 дана и телесне масе ≤ 60 kg. Применом овог модела истраживања је потврђена статистичка значајност свих анализираних варијабли: допринос на бешику ($OR_{adjusted}=1,067$, 95% CI=1,004-1,133; $p=0,036$), пауза у спровођењу третмана преко 7 дана ($OR_{adjusted}=17,888$, 95% CI=2,508-127,606; $p=0,004$) и телесна маса ≤ 60 kg ($OR_{adjusted}=7,334$, 95% CI=1,145-49,951; $p=0,001$) (*Goodness-of-Fit Test for Hosmer-Lemeshow* за спроведену логистичку регресију: $Chi-square=5,197$, $df=3$, $p=0,736$; *Cox & Snell R Square=0,344*; *Nagelkerke R Square=0,526*).

Табела 12. Анализа фактора ризика за настанак генитоуринарне токсичности код болесница зрачених 3D-CRT техником применом мултиваријантне бинарне логистичке регресије

| Варијабле | Однос шанси (<i>Odds ratio</i>) (95% интервал поверења) | <i>p</i> вредност |
|--|--|-------------------|
| Допринос на бешику (%) | 1,067 (1,004-1,133) | $p=0,036$ |
| Пауза у спровођењу третмана преко 7 дана | 17,888 (2,508-127,606) | $p=0,004$ |
| Телесна маса ≤ 60 kg | 7,334 (1,145-49,951) | $p=0,001$ |

4.3.4.3. Хематолошка токсичност

Акутна хематолошка токсичност представљала је научесталију манифестацију АРТ. У категорији пацијенткиња код којих је примењена 3D-CRT техника, група „случајева“ се састојала од 24 болеснице, док је контролну групу чинило 30 болесница. Основне карактеристике болесница приказане су у Табели 13. Иницијалном анализом показано је да на појаву акутне хематолошке токсичности не утичу старост болесница, образовање, *Charlson's comorbidity-age combined risk score*, хипертензија, пушење цигарета, конзумирање алкохола, претходна хируршка интервенција у абдомену или малој карлици, патохистолошки тип тумора и FIGO стадијум болести ($p>0,05$).

Подробнијом анализом личне терапије болесница, као и режима хемио и радиотерапије, установљено је да пауза у спровођењу третмана дужа од 7 дана статистички значајно утиче на појаву акутне хематолошке токсичности ($\chi^2=6,825$, $p=0,009$). Такође, показано је да примена АСЕ инхибитора и β -блокатора, примена преко 4 циклуса хемотерапије, реализација радиотерапије у болничким условима, допринос дозе на ректум и бешику, примена параорталних поља, укупно трајање третмана преко 56 дана, као и придржавање прописаног режима исхране не утичу сигнификантно на појаву овог вида токсичности ($p>0,05$).

Конституционе карактеристике болесница код којих је анализирана акутна хематолошка токсичност, приказане су по групама у Табели 13. Од испитиваних конституционих параметара, као статистички најзначајнији су се издвојили запремина бешике ($t=-3,012$, $p=0,004$), телесна маса ≤ 60 kg ($\chi^2=5,440$, $p=0,020$), бруто запремина карлице ($\chi^2=3,375$, $p=0,001$) и запремина субкутаног масног ткива ($t=3,909$, $p<0,001$). Супротно, корелација између појаве хематолошке токсичности и телесне висине ≥ 175 cm, BMI испод 21 kg/m² и „*bowel bag*“ запремине није идентификована ($p>0,05$).

Табела 13. Фактори ризика за појаву хематолошке токсичности у групи болесница лечених 3D-CRT техником

| Варијабле | Група „случајева“ (n=24) | Контролна група (n=30) | Тест и p вредност |
|--|--------------------------|------------------------|----------------------------------|
| Старост болесница | 50,88 ± 8,97 | 49,47 ± 9,19 | t=0,565 p=0,574 |
| Образовање | | | χ ² =3,439 p=0,179 |
| Основна школа | 3 (12,5%) | 1 (3,3%) | |
| Средња школа | 13 (54,2%) | 23 (76,7%) | |
| Факултет | 8 (33,3%) | 6 (20,0%) | |
| Charlson's comorbidity/age combined risk score | | | χ ² =0,195 p=0,978 |
| Скор 2 (благо болестан) | 4 (16,7%) | 2 (20,0%) | |
| Скор 3 (умерено болестан) | 5 (20,8%) | 7 (23,3%) | |
| Скор 4 (тешко болестан) | 7 (29,2%) | 8 (26,7%) | |
| Скор 5 (врло тешко болестан) | 8 (33,3%) | 9 (30,0%) | |
| Присуство хипертензије | 8 (33,3%) | 13 (43,3%) | χ ² =0,561 p=0,454 |
| Пушење цигарета | 15 (62,5%) | 9 (30,0%) | χ ² =5,704 p=0,017 |
| Конзумирање алкохола | 3 (12,5%) | 4 (13,3%) | χ ² =0,008 p=0,928 |
| Претходна хируршка интервенција у абдомену или малој карлици | 9 (37,5%) | 10 (33,3%) | χ ² =0,102 p=0,750 |
| Патохистолошки тип тумора | | | χ ² =0,662 p=0,416 |
| сквамозелуларни карцином | 23 (95,8%) | 27 (90,0%) | |
| Аденокарцином | 1 (4,2%) | 3 (10,0%) | |
| FIGO стадијум | | | χ ² =1,398 p=0,706 |
| IIВ | 8 (33,3%) | 8 (26,7%) | |
| IIIА | 6 (25,0%) | 11 (36,7%) | |
| IIIВ | 7 (29,2%) | 6 (20,0%) | |
| IVА | 3 (12,5%) | 5 (16,7%) | |
| Примена АСЕ инхибитора | 12 (50,0%) | 10 (33,3%) | χ ² =1,534 p=0,215 |
| Примена β-блокатора | 4 (16,7%) | 10 (33,3%) | χ ² =1,929 p=0,165 |
| Примена преко 4 циклуса хемиотерапије | 7 (29,2%) | 12 (40,0%) | χ ² =0,686 p=0,407 |
| Реализација радиотерапије у болничким условима | 5 (20,8%) | 10 (33,3%) | χ ² =1,038 p=0,308 |
| Примена парааорталних поља | 2 (8,3%) | 6 (20,0%) | χ ² =1,438 p=0,230 |
| Допринос на ректум (%) | 62,25 ± 10,81 | 55,91 ± 16,36 | t=-1,634 p=0,108 |
| Допринос на бешику (%) | 59,40 ± 17,30 | 53,44 ± 13,44 | t=-1,445 p=0,154 |
| Укупно трајање радиотерапије преко 56 дана | 19 (79,2%) | 19 (63,3%) | χ ² =1,603 p=0,205 |

| | | | |
|--|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| Пауза у спровођењу третмана преко 7 дана | 13 (54,2%) | 6 (20,0%) | $\chi^2=6,825$ $p=0,009$ |
| Придржавање прописаног режима исхране | | | |
| Да | 2 (25,0%) | 13 (43,3%) | $\chi^2=0,193$ $p=0,366$ |
| Не | 11 (45,8%) | 12 (40,0%) | |
| Делимично | 7 (29,2%) | 5 (16,7%) | |
| Запремина бешике (cm ³) | 269,379 ± 36,093 | 234,819 ± 45,991 | $t=-3,012$ $p=0,004$ |
| „Bowel bag“ запремина (cm ³) | 779,61 ± 68,10 | 778,00 ± 147,01 | $t=-0,050$ $p=0,960$ |
| Телесна висина ≥175 cm | 8 (33,3%) | 6 (20,0%) | $\chi^2=1,234$ $p=0,267$ |
| ВМИ ≤ 21 kg/m ² | 12 (50,0%) | 22 (73,3%) | $\chi^2=3,113$ $p=0,078$ |
| Телесна маса ≤60 kg | 11 (45,8%) | 5 (16,7%) | $\chi^2=5,440$ $p=0,020$ |
| Бруто запремина карлице (cm ³) | 4787,45 ± 1092,45 | 6015,16 ± 1489,03 | $t=3,375$ $p=0,001$ |
| Запремина субкутаног масног ткива (cm ³) | 1401,75 ± 536,49 | 2286,73 ± 998,48 | $t=3,909$ $p<0,001$ |

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (SD) односно (n) учесталост

У оквиру анализе ризика за настанак хематолошке токсичности код болесница зрачених 3D-CRT техником применом мултиваријантне бинарне логистичке регресије испитиван је утицај паузе у спровођењу третмана преко 7 дана, запремине бешике, телесне масе ≤60 kg, бруто запремине карлице, као и запремине поткожног масног ткива (Табела 14). Применом овог модела, запремина поткожног масног ткива је показала највећи утицај на појаву акутне хематолошке токсичности ($OR_{adjusted}=0,999$, 95% CI =0,998-1,000; $p=0,014$) (*Goodness-of-Fit Test for Hosmer-Lemeshow* за спроведену логистичку регресију: *Chi-square=5,799*, *df=8*, $p=0,670$; *Cox & Snell R Square=0,366*; *Nagelkerke R Square=0,490*).

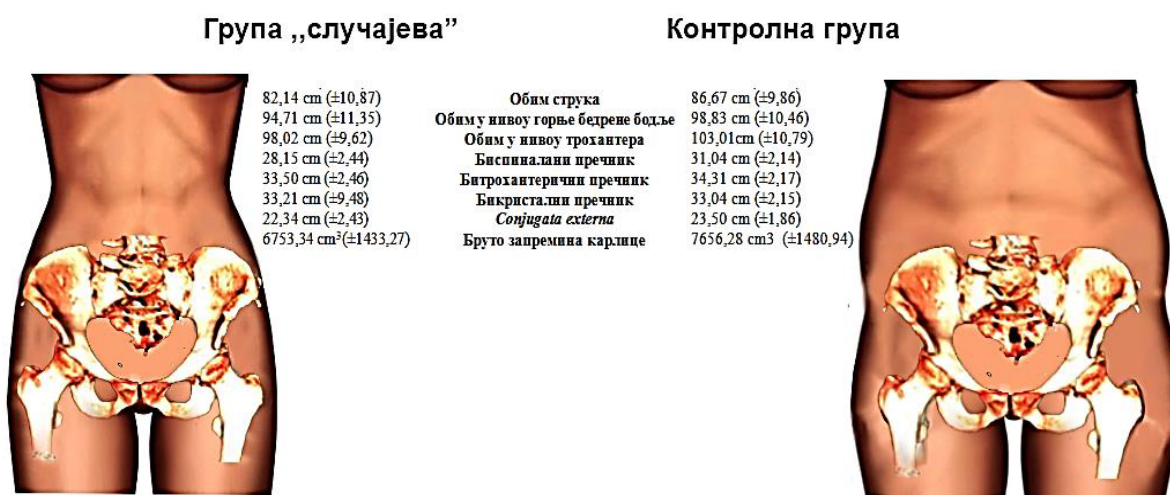
Табела 14. Анализа фактора ризика за настанак хематолошке токсичности код болесница зрачених 3D-CRT техником применом мултиваријантне бинарне логистичке регресије

| Варијабле | Однос шанси (<i>Odds ratio</i>) (95% интервал поверења) | <i>p</i> вредност |
|--|--|-------------------|
| Пушење цигарета | 3,332 (0,853-13,013) | $p=0,083$ |
| Пауза у спровођењу третмана преко 7 дана | 3,392 (0,739-15,568) | $p=0,116$ |
| Запремина бешике (cm ³) | 1,016 (0,998-1,035) | $p=0,078$ |
| Телесна маса ≤60 kg | 2,179 (0,415-11,456) | $p=0,121$ |
| Бруто запремина карлице (cm ³) | 1,000 (0,999-1,001) | $p=0,920$ |
| Запремина субкутаног масног ткива (cm ³) | 0,999 (0,998-1,000) | $p=0,014$ |

4.4. Анализа акутне радијационе токсичности уопште код болесница зрачених 2D-RT техником

4.4.1. Конституционе карактеристике

Вредности конституционих параметара код болесница које су зрачене 2D-RT техником утврђене су путем једноставних клиничких мерења, базираних на примени *Breisky*-евог пелвиметра и мерењу одређених обима од истраживачког интереса, док је за дефинисање запремине карлице коришћена формула за израчунавање запремине зарубљене купе. Карактеристичне разлике између група представљене су на Слици 6. Болеснице из групе „случајева“ одликовале су мањим обимом и пречником карлице, као и укупном запремином карлице у односу на контролну групу.



Слика 6. Конституционе карактеристике болесница из групе „случајева“ и контролне групе које су зрачене 2D-RT техником

4.4.2. Дистрибуција токсичности

Сprovedена је анализа тренда заступљености интензитета АРТ код пацијенткиња које су лечене 2D-RT техником, по недељама третмана. Истраживана је дистрибуција и тренд интензитета токсичности за све испитиване манифестације токсичности. Анализом су, као и у категорији пацијенткиња код којих је примењена 3D-CRT техника, обухваћени гастроинтестинални, генитоуринарни и хематолошки вид токсичности.

Гастроинтестинална токсичност верификована је од друге недеље по започињању ССРТ третмана. Пик интензитета гастроинтестиналне токсичности забележен је између треће и пете недеље, после чега исти постепено опада. Након осме недеље, овај вид токсичности јављао се спорадично (График 9).

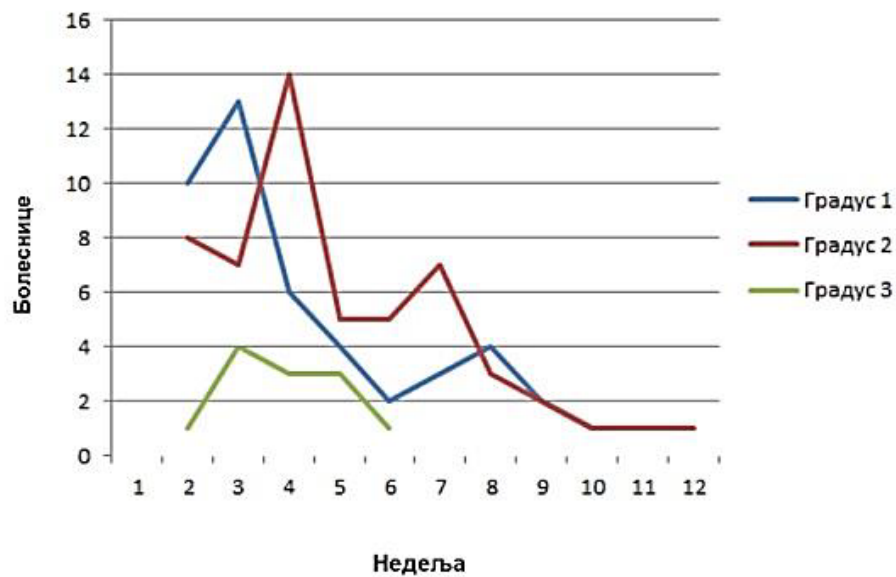


График 9. Тренд интензитета акутне гастроинтестиналне токсичности у групи пацијенткиња код којих је спроведена 2D-RT техника

Тренд појаве интензитета акутне генитоуринарне токсичности бележи два пика. Први пик АРТ забележен је између треће и четврте недеље, а други, интензивнији, између седме и десете недеље. На Графику 10 издваја се виши интензитет другог пика АРТ у односу на први. У анализи болесница код којих је спроведена 2D-RT техника, било је више случајева одлагања започињања брахитерапије у односу на групацију пацијенткиња код којих је спроведена 3D-CRT техника.

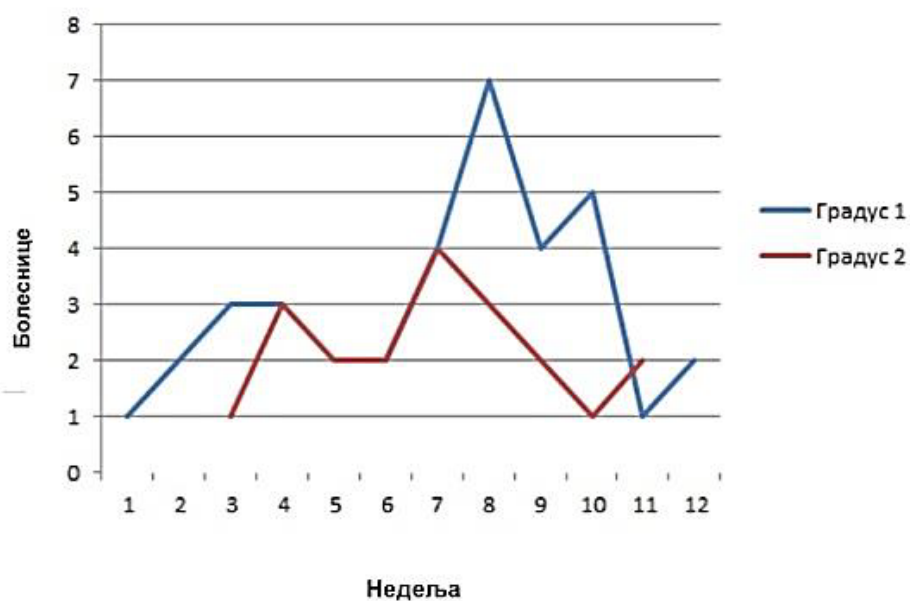


График 10. Тренд интензитета акутне генитоуринарне токсичности у групи болесница код којих је спроведена 2D-RT техника

Учесталост манифестација одређених интензитета хематолошке токсичности почиње да расте по увођењу хемиопотенцијације и одржава се до краја третмана. Хематолошка токсичност је била најизраженија између треће и шесте недеље третмана, када је забележена и појава градуса 4 акутне хематолошке токсичности (График 11)

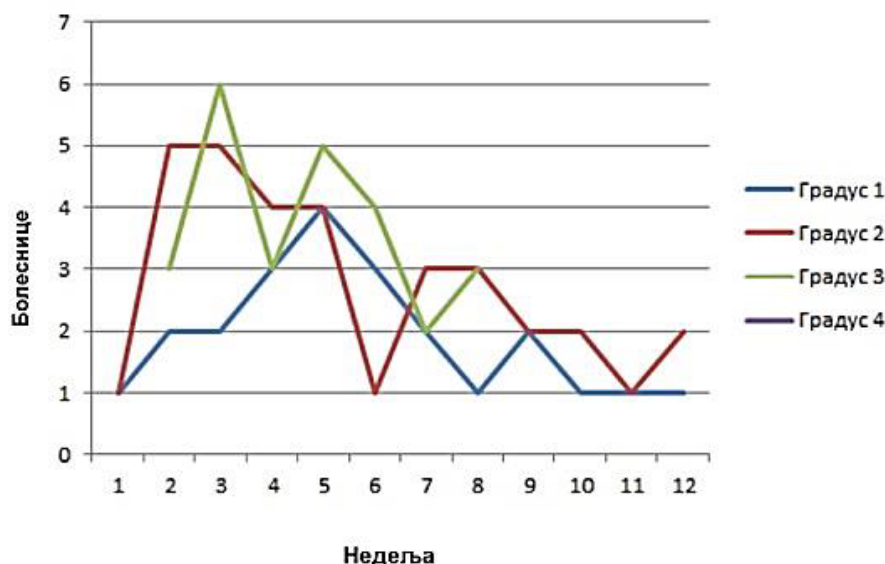


График 11. Тренд интензитета акутне хематолошке токсичности у групи пацијенткиња код којих је спроведена 2D-RT техника

4.4.3. Фактори ризика за настанак акутне радијационе токсичности код болесница лечених 2D-RT техником

Основне карактеристике болесница лечених 2D-RT техником као и разлике између група приказане су у Табели 15. Иницијалном анализом показано је да ниво образовања ($\chi^2=7,839$, $p=0,020$) и FIGO стадијум ($\chi^2=9,275$, $p=0,026$), у статистички значајној мери, утичу на појаву АРТ. Међутим, утврђено је да нема статистички значајне разлике између група у погледу старости болесница, *Carlson's comorbidity-age combined risk score*-а, присуства хипертензије, пушења цигарета, конзумирања алкохола, спроведене претходне хирушке интервенције у абдомену или малој карлици, као и броја година протеклих од интервенције и патохистолошког типа тумора ($p>0,05$).

Аналитички приступ базиран на аспектима примене одређених лекова у току радиотерапије, режиму хемиотерапије и радиотерапијске технике показао је да на појаву АРТ значајно утичу примена АСЕ инхибитора ($\chi^2=6,158$, $p=0,013$) и β -блокатора ($\chi^2=3,977$, $p=0,046$), ординирање преко четири циклуса хемиотерапије ($\chi^2=4,861$, $p=0,027$), укупна дужина третмана ($Z=-3,801$, $p<0,001$) и паузе у спровођењу третмана ($t=3,474$, $p<0,001$), као и параметри везани за примену брахитерапије, као што су интраутерина сонда дужине преко 5 cm ($\chi^2=4,974$, $p=0,026$), доприноси на ректум ($t=4,997$, $p<0,001$) и бешику ($t=5,590$, $p<0,001$). За разлику од наведених параметара, ординирана појединачна доза цисплатина, реализација радиотерапије у болничким условима, површина зрачног поља, примена парааорталних поља, енергија фотона и поштовање прописаног режима исхране нису се издвојили као чиниоци од значаја за настанак АРТ ($p>0,05$).

Карактеристичне конституционе особине болесница, по групама, приказане су у Табели 15. Иницијална анализа свих варијабли које се односе на конституцију идентификовала је телесну масу испод 60 kg ($\chi^2=6,563$, $p=0,010$), ВМІ испод 21 kg/m² ($t=-2,223$, $p=0,029$), обим струка ($t=-1,997$, $p=0,049$) и бруто запремину карлице ($t=-2,839$, $p=0,006$) као чиниоце који сигнификантно утичу на настанак АРТ. Међутим, анализа је показала да телесна висина није у корелацији са настанком АРТ ($p>0,05$).

Табела 15. Фактори ризика за настанак акутне радијационе токсичности код болесница лечених 2D-RT техником

| Варијабле | Група „случајева“ (n=42) | Контролна група (n=42) | Тест и p вредност |
|--|--------------------------|------------------------|---|
| Старост болесница | 56,07 ± 11,22 | 52,29 ± 9,47 | $t=1,733$ $p=0,087$ |
| Образовање | | | $\chi^2=7,839$ $p=0,020$ |
| Основна школа | 5 (11,9%) | 16 (38,1%) | |
| Средња школа | 30 (71,4%) | 20 (47,6%) | |
| Факултет | 7 (8,3%) | 6 (14,3%) | |
| Charlson's comorbidity-age combined risk score | | | $\chi^2=0,840$ $p=0,840$ |
| Скор 2 (благо болестан) | 7 (16,75) | 10 (23,8%) | |
| Скор 3 (умерено болестан) | 10 (23,8%) | 10 (23,8%) | |
| Скор 4 (тешко болестан) | 9 (21,4%) | 9 (21,4%) | |
| Скор 5 (врло тешко болестан) | 16 (38,1%) | 13 (31,0%) | |
| Присуство хипертензије | 13 (31,0%) | 10 (23,8%) | $\chi^2=0,539$ $p=0,463$ |
| Пушење цигарета | 28 (66,7%) | 22 (52,4%) | $\chi^2=1,779$ $p=0,182$ |
| Конзумирање алкохола | 6 (14,3%) | 3 (7,1%) | $\chi^2=1,120$ $p=0,220$ |
| Претходна хируршка интервенција у абдомену или малој карлици | 18 (42,9%) | 10 (23,8%) | $\chi^2=3,429$ $p=0,064$ |
| Хируршка интервенција пре више од 10 година | 10 (83,3%) | 13 (61,9%) | $\chi^2=1,660$ $p=0,198$ |
| Патохистолошки стадијум тумора | | | $\chi^2=2,275$ $p=0,131$ |
| Сквamoцелуларни карцином | 33 (78,6%) | 38 (90,5%) | |
| Аденокарцином | 9 (21,4%) | 4 (9,5%) | |
| FIGO стадијум | | | $\chi^2=9,275$ $p=0,026$ |
| IIВ | 11 (26,2%) | 23 (54,8%) | |
| IIIА | 13 (31,0%) | 12 (28,6%) | |
| IIIВ | 12 (28,6%) | 4 (9,5%) | |
| IVА | 6 (14,3%) | 3 (7,1%) | |
| Примена ACE инхибитора | 16 (38,1%) | 6 (14,3%) | $\chi^2=6,158$ $p=0,013$ |
| Примена β -блокатора | 11 (26,2%) | 4 (9,5%) | $\chi^2=3,977$ $p=0,046$ |
| Ординирана појединачна доза цисплатина (mg) | 70,54 ± 5,76 | 72,34 ± 6,49 | $t=-1,347$ $p=0,182$ |
| Примена преко 4 циклуса хемиотерапије | 13 (31,0%) | 23 (54,8%) | $\chi^2=4,861$ $p=0,027$ |

| | | | |
|--|-------------------|-------------------|---|
| Реализација радиотерапије у болничким условима | 12 (14,3%) | 7 (8,3%) | $\chi^2=1,700$ $p=0,192$ |
| Површина зрачног поља (cm ²) | 279,90 ± 50,46 | 275,90 ± 43,34 | $t=0,390$ $p=0,289$ |
| Примена парааорталних поља | 5 (11,9%) | 3 (7,1%) | $\chi^2=0,553$ $p=0,457$ |
| Енергија (MV) | 6,95 ± 1,72 | 7,33 ± 1,90 | $t=-0,960$ $p=0,059$ |
| Интраутерина сонда ≥5 cm | 41 (97,6%) | 35 (83,3%) | $\chi^2=4,974$ $p=0,026$ |
| Допринос на ректум (%) | 64,60 ± 15,17 | 48,81 ± 14,56 | $t=4,997$ $p<0,001$ |
| Допринос на бешику (%) | 61,69 ± 16,43 | 43,28 ± 13,62 | $t=5,590$ $p<0,001$ |
| Укупно трајање радиотерапије (дани) | 79,67 ± 22,16 | 64,05 ± 25,25 | $Z= -3,801$ $p<0,001$ |
| Пауза у спровођењу третмана (дани) | 20,33 ± 22,13 | 6,79 ± 12,19 | $t=3,474$ $p<0,001$ |
| Придржавање предложеног режима исхране | | | $\chi^2=3,244$ $p=0,198$ |
| Да | 12 (28,6%) | 20 (47,6%) | |
| Не | 20 (47,6%) | 15 (35,7%) | |
| Делимично | 10 (23,8%) | 7 (16,7%) | |
| Телесна висина ≥ 175 cm | 10 (23,8%) | 6 (14,3%) | $\chi^2=1,235$ $p=0,266$ |
| Телесна маса ≤60 kg | 15 (35,7%) | 5 (11,9%) | $\chi^2=6,563$ $p=0,010$ |
| ВМИ (kg/m ²) | 24,00 ± 3,43 | 26,00 ± 4,71 | $t=-2,223$ $p=0,029$ |
| Обим струка (cm) | 82,14 ± 10,87 | 86,67 ± 9,86 | $t=-1,997$ $p=0,049$ |
| Бруто волумен карлице (cm ³) | 6753,34 ± 1433,27 | 7656,28 ± 1480,94 | $t=-2,839$ $p=0,006$ |

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (SD) односно (n) учесталост

Мултиваријантном бинарном логистичком регресијом истраживани су фактори који су се у основној анализи издвојили као статистички значајни. У овом домену испитиван је ниво образовања, FIGO стадијум болести, примена АСЕ инхибитора и β -блокатора, примена преко четири циклуса хемиотерапије, интраутерина сонда дужине преко 5 cm, доприноси на ректум и бешику, дужина третмана и паузе у спровођењу третмана, телесна маса испод 60 kg, BMI, обим струка и бруто запремина карлице (Табела 16). Показано је да статистички значајан ефекат на појаву АРТ, у групи пацијенткиња код којих је спроведена 2D-RT техника, има примена АСЕ инхибитора ($OR_{adjusted}=0,037$, $95\%CI=0,002-0,768$; $p=0,033$), BMI ($OR_{adjusted}=0,709$, $95\%CI=0,523-0,962$; $p=0,027$), допринос на ректум ($OR_{adjusted}=1,065$, $95\%CI=1,001-1,133$; $p=0,045$) и допринос на бешику ($OR_{adjusted}=1,072$, $95\%CI=1,002-1,147$; $p=0,044$) (*Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test* за спроведену логистичку регресију: $Chi-square=3,118$, $df=8$, $p=0,927$; $Cox \& Snell R^2=0,525$; $Nagelkerke R^2=0,700$).

Табела 16. Анализа фактора ризика за настанак акутне радијационе токсичности код болесница лечених 2D-RT техником применом мултиваријантне бинарне логистичке регресије

| Варијабле | Однос шанси (<i>Odds ratio</i>) (95% интервал поверења) | <i>p</i> вредност |
|---------------------------------------|--|-----------------------------|
| Образовање | 0,310 (0,068-1,410) | $p=0,130$ |
| FIGO стадијум | 1,537 (0,676-3,494) | $p=0,305$ |
| Примена АСЕ инхибитора | 0,037 (0,002-0,768) | $p=0,033$ |
| Примена β -блокатора | 5,513 (0,243-125,332) | $p=0,284$ |
| Примена преко 4 циклуса хемиотерапије | 3,427 (0,574-20,473) | $p=0,177$ |
| Интраутерина сонда ≥ 5 cm | 53,092 (0,422-6683,327) | $p=0,107$ |
| Допринос на ректум (%) | 1,065 (1,001-1,133) | $p=0,045$ |
| Допринос на бешику (%) | 1,072 (1,002-1,147) | $p=0,044$ |
| Укупно трајање радиотерапије (дани) | 0,981 (0,926-1,038) | $p=0,506$ |
| Пауза у спровођењу третмана (дани) | 1,075 (0,982-1,178) | $p=0,117$ |
| Телесна маса ≤ 60 kg | 4,854 (0,484-48,715) | $p=0,179$ |
| BMI (kg/m^2) | 0,709 (0,523-0,962) | $p=0,027$ |
| Обим струка (cm) | 1,063 (0,952-1,188) | $p=0,276$ |
| Бруто волумен карлице (cm^3) | 1,000 (0,999-1,000) | $p=0,513$ |

4.4.4. Анализа посебних аспеката акутне радијационе токсичности код болесница које су зрачене 2D-RT техником

Након спроведене иницијалне анализе чиниоца који доприносе настанку АРТ уопште, циљ је био да се испита значај одређених фактора ризика за појаву посебно гастроинтестиналне, генитоуринарне и хематолошке токсичности. Истраживање је спроведено по истом моделу, а фактори који су показали статистичку значајност у основној анализи додатно су испитивани применом мултиваријантне бинарне логистичке регресије.

4.4.4.1. Гастроинтестинална токсичност

Током трајања студије симптоми гастроинтестиналне токсичности су забележени код 32 болеснице, које су чиниле групу „случајева“, док је контролну групу чинило 52 болеснице. Основне карактеристике болесница код којих је анализирана појава гастроинтестиналне токсичности, по групама, приказане су у Табели 17. Иницијалном анализом утврђено је да на појаву акутне гастроинтестиналне

токсичности не утичу старост болесница, образовање, *Chalson's comorbidity-age combined risk score*, хипертензија, пушење цигарета, конзумирање алкохола, претходна хируршка интервенција у абдомену или малој карлици, хируршка интервенција спроведена пре више од 10 година, патохистолошки тип тумора и FIGO стадијум болести ($p>0,05$).

Подробнијом анализом личне терапије болесница, као и режима хемиотерапије и радиотерапије, установљено је да на појаву акутне гастроинтестиналне токсичности сигнификантно утичу примена АСЕ инхибитора ($\chi^2=12,868$, $p<0,001$), доприноси дозе на бешику ($t=4,914$, $p<0,001$) и ректум ($t=2,908$, $p=0,005$) у току брахитерапије, као и укупна дужина третмана ($Z=-2,890$, $p=0,004$) и трајање паузе у спровођењу третмана ($t=2,603$, $p=0,011$). Са друге стране, показано је примена β -блокатора, ординирана појединачна доза цисплатина, реализација радиотерапије у болничким условима, површина зрачног поља, енергија фотона, примена парааорталних поља, интраутерина сонда дужине ≥ 5 cm, као и придржавање прописаног режима исхране не утичу значајно на појаву овог вида токсичности ($p>0,05$).

Конституционе карактеристике болесница код којих је анализиран развој акутне гастроинтестиналне токсичности, по групама приказане су у Табели 17. Основном анализом издвојени су конституциони параметари који су испољили статистички значај у погледу настанка АРТ, где су се издвојили телесна маса ≤ 60 kg ($\chi^2=5,341$, $p=0,021$) и дужина биспиналног дијаметра ($t=-4,173$, $p<0,001$). Насупрот наведеним параметрима, не може се поздано наћи веза између појаве гастроинтестиналне токсичности и телесне висине и ВМИ ($p>0,05$).

Табела 17. Фактори ризика за настанак акутне гастроинтестиналне радијационе токсичности код болесница зрачених 2D-RT техником

| Варијабле | Група „случајева“ (n=32) | Контролна група (n=52) | Тест и p вредност |
|---|--------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Старост болесница | 55,63 ± 10,61 | 53,38 ± 10,35 | $t=0,954$ $p=0,343$ |
| Образовање | | | $\chi^2=4,314$ $p=0,116$ |
| Основна школа | 12 (37,5%) | 9 (17,3%) | |
| Средња школа | 16 (50,0%) | 34 (65,4%) | |
| Факултет | 4 (12,5%) | 9 (17,3%) | |
| <i>Charlson's comorbidity-age combined risk score</i> | | | $\chi^2=2,376$ $p=0,498$ |
| Скор 2 (благо болестан) | 6 (18,8%) | 11 (21,2%) | |
| Скор 3 (умерено болестан) | 5 (15,6%) | 15 (28,8%) | |
| Скор 4 (тешко болестан) | 8 (25,0%) | 10 (19,2%) | |
| Скор 5 (врло тешко болестан) | 13 (40,6%) | 16 (30,8%) | |
| Присуство хипертензије | 7 (21,9%) | 16 (30,8%) | $\chi^2=0,788$ $p=0,375$ |
| Пушење цигарета | 17 (53,1%) | 17 (32,7%) | $\chi^2=3,433$ $p=0,064$ |
| Конзумирање алкохола | 3 (9,4%) | 6 (11,5%) | $\chi^2=0,097$ $p=0,756$ |
| Претходна хируршка интервенција у абдомену или малој карлици | 13 (40,6%) | 15 (28,8%) | $\chi^2=1,237$ $p=0,266$ |
| Хируршка интервенција пре више од 10 година | 5 (31,2%) | 5 (29,4%) | $\chi^2=1,660$ $p=0,198$ |

| | | | |
|---|--------------------|--------------------|------------------------------|
| Патохистолошки стадијум тумора | | | $\chi^2=0,424$ |
| Сквamoцелуларни карцином | 26 (81,2%) | 45 (86,5%) | $p=0,515$ |
| Аденокарцином | 6 (18,8%) | 7 (13,5%) | |
| FIGO стадијум | | | |
| IIВ | 8 (25,0%) | 26 (50,0%) | $\chi^2=5,553$ |
| IIIА | 11 (34,4%) | 14 (26,9%) | $p=0,135$ |
| IIIВ | 8 (25,0%) | 8 (15,4%) | |
| IVА | 5 (15,6%) | 4 (7,7%) | |
| Примена АСЕ инхибитора | 16 (72,7%) | 6 (27,3%) | $\chi^2=12,868$ $p<0,001$ |
| Примена β-блокатора | 6 (18,8%) | 9 (17,3%) | $\chi^2=0,028$ $p=0,867$ |
| Ординирана појединачна доза цисплатина (mg) | 70,31 \pm 5,37 | 72,14 \pm 6,56 | $t=-1,326$ $p=0,188$ |
| Реализација радиотерапије у болничким условима | 5 (15,6%) | 14 (26,9%) | $\chi^2=1,445$ $p=0,229$ |
| Површина зрачног поља (cm²) | 280,21 \pm 45,47 | 276,49 \pm 47,97 | $t=0,352$ $p=0,726$ |
| Примена парааорталних поља | 3 (9,4%) | 5 (9,6%) | $\chi^2=0,001$ $p=0,971$ |
| Енергија (MV) | 7,13 \pm 1,82 | 7,15 \pm 1,83 | $t=-0,070$ $p=0,944$ |
| Интраутерина сонда ≥ 5 cm | 32 (100,0%) | 48 (92,3%) | $\chi^2=2,585$ $p=0,108$ |
| Допринос на ректум (%) | 63,67 \pm 16,15 | 53,12 \pm 16,15 | $t=2,908$ $p=0,005$ |
| Допринос на бешику (%) | 62,48 \pm 16,25 | 45,85 \pm 14,28 | $t=4,914$ $p<0,000$ |
| Укупно трајање радиотерапије (дани) | 79,06 \pm 21,56 | 67,42 \pm 25,78 | $Z = -2,890$ $p=0,004$ |
| Пауза у спровођењу третмана (дани) | 20,22 \pm 21,21 | 9,46 \pm 16,44 | $t=2,603$ $p=0,011$ |
| Придржавање предложеног режима исхране | | | |
| Да | 8 (25,0%) | 24 (46,2%) | $\chi^2=4,024$ |
| Не | 17 (53,1%) | 18 (34,6%) | $p=0,134$ |
| Делимично | 7 (21,9%) | 10 (19,2%) | |
| Телесна висина ≥ 175 cm | 7 (21,9%) | 9 (17,3%) | $\chi^2=0,268$ $p=0,605$ |
| Телесна маса ≤ 60 kg | 12 (37,5%) | 8 (15,4%) | $\chi^2=5,341$ $p=0,021$ |
| ВМИ (kg/m²) | 24,15 \pm 3,03 | 25,52 \pm 4,76 | $t=-1,452$ $p=0,150$ |
| Биспинални дијаметар (cm) | 28,16 \pm 2,51 | 30,49 \pm 2,45 | $t=-4,173$ $p<0,001$ |

Подаци представљају средњу вредност \pm 1 стандардна девијација (SD) односно (n) учесталост

Мултиваријантном бинарном логистичком регресијом детаљније су испитиване све варијабле које су иницијално испољиле утицај на појаву акутне гастроинтестиналне токсичности (Табела 18). Наведена анализа обухватила је примену АСЕ инхибитора, допринос доза на бешику и ректум, укупну дужину третмана, дужину паузе у спровођењу третмана, телесну масу ≤ 60 kg и дужину биспиналног дијаметра. Потврђен је сигнификантан утицај дозе коју прима бешика у току брахитерапије ($OR_{adjusted}=1,085$, $95\%CI=1,033-1,140$; $p=0,001$) и биспиналног дијаметра ($OR_{adjusted}=0,684$, $95\%CI=0,504-0,928$; $p=0,015$) на појаву акутне гастроинтестиналне токсичности (*Goodness-of-Fit Test for Hosmer-Lemeshow* за спроведену логистичку регресију: $Chi-square=5,773$, $df=8$, $p=0,673$; $Cox \& Snell R^2=0,337$; $Nagelkerke R^2=0,458$).

Табела 18. Анализа фактора ризика за настанак гастроинтестиналне токсичности код болесница лечених 2D-RT техником применом мултиваријантне бинарне логистичке регресије

| Варијабле | Однос шанси (<i>Odds ratio</i>) (95% интервал поверења) | <i>p</i> вредност |
|-------------------------------------|--|-----------------------------|
| Примена АСЕ инхибитора | 0,381 (0,097-1,492) | $p=0,166$ |
| Допринос на ректум (%) | 0,973 (0,929-1,019) | $p=0,243$ |
| Допринос на бешику (%) | 1,085 (1,033-1,140) | $p=0,001$ |
| Укупно трајање радиотерапије (дани) | 0,960 (0,998-0,935) | $p=0,960$ |
| Пауза у спровођењу третмана (дани) | 1,026 (0,953-1,105) | $p=0,490$ |
| Телесна маса ≤ 60 kg | 2,102 (0,531-8,314) | $p=0,290$ |
| Биспинални дијаметар (cm) | 0,684 (0,504-0,928) | $p=0,015$ |

4.4.4.2. Генитоуринарна токсичност

У категорији пацијенткиња лечених 2D-RT техником, генитоуринарна токсичност је била најређе испољена манифестација токсичности. Детаљна анализа ове манифестације обухватила је 16 болесница које су чиниле групу „случајева“ и 68 болесница које су чиниле контролну групу. Основне карактеристике пацијенткиња код којих је анализирано присуство симптома генитоуринарне токсичности, по групама приказане су у Табели 19. Применом иницијалне анализе показано је да на појаву акутне генитоуринарне токсичности не утичу старост болесница, образовање, *Chalson's comorbidity-age combined risk score*, хипертензија, пушење цигарета, конзумирање алкохола, претходна хируршка интервенција у абдомену или малој карлици, хируршка интервенција спроведена пре више од 10 година, патохистолошки тип тумора и FIGO стадијум болести ($p>0,05$).

Анализа личне терапије болесница, као и режима хемио и радиотерапије, показала је да статистички значајно на појаву акутне генитоуринарне токсичности утичу доза коју примају бешика ($t=2,672$, $p=0,009$) и ректум ($t=2,431$, $p=0,017$) у току брахитерапије, као и укупна дужина третмана ($Z=-2,582$, $p=0,010$) и трајање паузе ($t=2,071$, $p=0,049$). За разлику од наведених параметара, показано је да примена АСЕ инхибитора и β -блокатора, ординирана појединачна доза цисплатина, примена преко 4 циклуса хемотерапије, реализација радиотерапије у болничким условима, површина зрачног поља, енергија фотона, примена парааорталних поља, интраутерина сонда дужине ≥ 5 cm, као и придржавање прописаног режима исхране не утичу сигнификантно на појаву овог вида токсичности ($p>0,05$).

Конституционе карактеристике болесница код којих је анализирана акутна генитоуринарна токсичност приказане су у Табели 19. Као најзначајнији статистички конституциони параметари, од испитиваних, издвојили су се телесна маса ≤ 60 kg

($\chi^2=4,332$, $p=0,037$) и дужина биспиналног дијаметра ($t=2,057$, $p=0,046$). Није пронађена статистички значајна веза између појаве генитоуринарне токсичности и телесне висине, ВМИ и бруто запремине карлице ($p>0,05$).

Табела 19. Фактори ризика за настанак акутне генитоуринарне радијационе токсичности код болесница лечених 2D-RT техником

| Варијабле | Група „случајева“ (n=16) | Контролна група (n=68) | Тест и p вредност |
|--|--------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Старост болесница | 57,31 ± 8,55 | 53,51 ± 10,77 | $t=1,314$ $p=0,193$ |
| Образовање | | | $\chi^2=4,527$ $p=0,104$ |
| Основна школа | 7 (43,8%) | 14 (20,6%) | |
| Средња школа | 6 (37,5%) | 44 (64,7%) | |
| Факултет | 3 (18,8%) | 10 (14,7%) | |
| Charlson's comorbidity-age combined risk score | | | $\chi^2=0,150$ $p=0,985$ |
| Скор 2 (благо болестан) | 3 (18,8%) | 14 (20,6%) | |
| Скор 3 (умерено болестан) | 4 (20,0%) | 16 (23,5%) | |
| Скор 4 (тешко болестан) | 3 (18,8%) | 15 (22,1%) | |
| Скор 5 (врло тешко болестан) | 6 (37,5%) | 23 (33,8%) | |
| Присуство хипертензије | 3 (18,8%) | 20 (29,4%) | $\chi^2=0,740$ $p=0,390$ |
| Пушење цигарета | 8 (50,0%) | 26 (38,2%) | $\chi^2=0,744$ $p=0,388$ |
| Конзумирање алкохола | 1 (6,2%) | 8 (11,8%) | $\chi^2=0,412$ $p=0,521$ |
| Претходна хируршка интервенција у абдомену или малој карлици | 5 (31,2%) | 23 (33,8%) | $\chi^2=0,039$ $p=0,844$ |
| Хируршка интервенција пре више од 10 година | 1 (25,0%) | 6 (23,1%) | $\chi^2=0,007$ $p=0,933$ |
| Патохистолошки стадијум тумора | | | $\chi^2=1,286$ $p=0,257$ |
| Сквамоцелуларни карцином | 15 (93,8%) | 56 (82,4%) | |
| Аденокарцином | 1 (6,2%) | 12 (17,6%) | |
| FIGO стадијум | | | $\chi^2=2,449$ $p=0,485$ |
| IIВ | 5 (31,2%) | 29 (42,6%) | |
| IIIА | 6 (37,5%) | 19 (27,9%) | |
| IIIВ | 2 (12,5%) | 14 (20,6%) | |
| IVА | 3 (18,8%) | 6 (8,8%) | |
| Примена АСЕ инхибитора | 7 (31,8%) | 15 (68,2%) | $\chi^2=3,153$ $p=0,076$ |
| Примена β -блокатора | 3 (18,8%) | 12 (17,6%) | $\chi^2=0,011$ $p=0,917$ |
| Ординирана појединачна доза цисплатина (mg) | 69,86 ± 5,60 | 71,82 ± 6,27 | $t=-1,147$ $p=0,255$ |
| Примена преко 4 циклуса хемиотерапије | 0 (0,0%) | 8 (11,8%) | $\chi^2=2,080$ $p=0,149$ |
| Реализација радиотерапије у болничким условима | 5 (31,2%) | 14 (20,6%) | $\chi^2=0,841$ $p=0,359$ |
| Површина зрачног поља (cm ²) | 283,66 ± 57,43 | 276,56 ± 44,32 | $t=0,544$ $p=0,588$ |

| | | | |
|--|-------------------|-------------------|---|
| Примена парааорталних поља | 2 (12,5%) | 6 (8,8%) | $\chi^2=0,203$ $p=0,652$ |
| Енергија (MV) | 7,25 ± 1,91 | 7,12 ± 1,80 | $t=0,261$ $p=0,795$ |
| Интраутерина сонда ≥5 cm | 16 (100,0%) | 64 (94,1%) | $\chi^2=0,988$ $p=0,320$ |
| Допринос на ректум (%) | 66,09 ± 16,04 | 55,03 ± 16,46 | $t=2,431$ $p=0,017$ |
| Допринос на бешику (%) | 62,06 ± 17,05 | 49,86 ± 16,29 | $t=2,672$ $p=0,009$ |
| Укупно трајање радиотерапије (дани) | 82,44 ± 22,68 | 69,37 ± 24,75 | $Z=-2,582$ $p=0,010$ |
| Пауза у спровођењу третмана (дани) | 22,25 ± 23,02 | 11,51 ± 17,53 | $t=2,071$ $p=0,049$ |
| Придржавање предложеног режима исхране | | | $\chi^2=4,213$ $p=0,122$ |
| Да | 5 (31,2%) | 27 (39,7%) | |
| Не | 10 (62,5%) | 25 (36,8%) | |
| Делимично | 16 (23,5%) | 1 (6,2%) | |
| Телесна висина ≥175 cm | 2 (12,5%) | 14 (20,6%) | $\chi^2=0,550$ $p=0,459$ |
| Телесна маса ≤60 kg | 7 (43,8%) | 13 (19,1%) | $\chi^2=4,332$ $p=0,037$ |
| ВМИ (kg/m ²) | 24,14 ± 3,88 | 25,20 ± 4,29 | $t=-0,901$ $p=0,370$ |
| Биспинални дијаметар (cm) | 28,72 ± 1,63 | 29,82 ± 2,89 | $t=2,057$ $p=0,046$ |
| Бруто запремина карлице (cm ³) | 7109,98 ± 1439,20 | 7227,12 ± 1545,42 | $t=-0,276$ $p=0,783$ |

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (SD) односно (n) учесталост

Мултиваријантном бинарном логистичком регресијом детаљније су испитиване све варијабле које су показале изванредан утицај на појаву акутне генитоуринарне токсичности у примарном аналитичком приступу (Табела 20). Анализа је обухватила варијабле као што су допринос дозе на бешику и ректум, дужина третмана и трајање паузе у спровођењу третмана, телесна маса ≤60 kg и дужина биспиналног дијаметра. Утврђено је овим путем да је доза коју прима мокраћна бешика статистички значајан чинилац за настанак акутне генитоуринарне токсичности ($OR_{adjusted}=1,087$, 95% CI=1,030-1,147; $p=0,002$) (*Goodness-of-Fit Test for Hosmer-Lemeshow* за спроведену логистичку регресију: $Chi-square=3,870$, $df=8$, $p=0,869$; $Cox \& Snell R^2=0,110$; $Nagelkerke R^2=0,177$).

Табела 20. Фактори ризика за настанак генитоуринарне токсичности код болесника лечених 2D-RT техником применом мултиваријантне бинарне логистичке регресије

| Варијабле | Однос шанси (<i>Odds ratio</i>) (95% интервал поверења) | <i>p</i> вредност |
|-------------------------------------|--|-----------------------------|
| Допринос на ректум (%) | 1,015 (0,974-1,075) | $p=0,916$ |
| Допринос на бешику (%) | 1,039 (1,004-1,075) | $p=0,030$ |
| Укупно трајање радиотерапије (дани) | 0,995 (0,947-1,046) | $p=0,853$ |
| Пауза у спровођењу третмана (дани) | 1,025 (0,998-1,054) | $p=0,071$ |
| Телесна маса ≤60 kg | 3,710 (1,051-13,097) | $p=0,042$ |
| Биспинални дијаметар (cm) | 1,051 (0,803-1,375) | $p=0,716$ |

4.4.4.3. Акутна хематолошка токсичност

Акутна хематолошка токсичност је била најчесталија манифестација АРТ у категорији болесница које су лечене применом 2D-RT технике. Група „случајева“ у овој анализи била је најбројнија и чиниле су је 34 болеснице, док је контролна група обухватила 50 болесница. Основне карактеристике пацијенткиња, по групама приказане су у Табели 21. Иницијалном анализом је показано да на појаву акутне хематолошке токсичности не утичу старост болесница, образовање, *Chalson's comorbidity-age combined risk score*, хипертензија, пушење цигарета, конзумирање алкохола, претходна хируршка интервенција у абдомену или малој карлици, хируршка интервенција спроведена пре више од 10 година, патохистолошки тип тумора и FIGO стадијум болести ($p > 0,05$).

Подробнијом анализом личне терапије болесница као и режима хемиотерапије и радиотерапије, установљено је да на појаву акутне хематолошке токсичности значајно утичу примена АСЕ инхибитора ($\chi^2=12,868$, $p < 0,001$), реализација радиотерапије у болничким условима ($\chi^2=5,243$, $p=0,022$), доприноси на бешику ($t=4,207$, $p < 0,001$) и ректум ($t=4,021$, $p < 0,001$) у току брахитерапије, као и укупна дужина третмана ($Z=-3,265$, $p=0,001$) и трајање паузе у спровођењу третмана ($t=3,024$, $p=0,003$). За разлику од наведених параметара, показано је да примена β -блокатора, ординирана појединачна доза цисплатина, примена преко 4 циклуса хемиотерапије, површина зрачног поља, енергија фотона, примена парааорталних поља, интраутерина сонда дужине ≥ 5 cm, као и придржавање прописаног режима исхране не утичу сигнификантно на повећање овог вида токсичности ($p > 0,05$).

Карактеристике болесница које се односе на њихову конституцију, а код којих је испитивана акутна хематолошка токсичност, по групама, приказане су у Табели 21. На пољу испитиваних конституционих параметара, као статистички сигнификантни издвојили су се телесна маса ≤ 60 kg ($\chi^2=4,153$, $p=0,042$) и дужина биспиналног дијаметра ($t=-4,098$, $p < 0,001$). Насупрот наведеним параметрима, сигнификантна корелација између појаве хематолошке токсичности и телесне висине, ВМІ и бруто запремине карлице није верификована ($p > 0,05$).

Табела 21. Фактори ризика за настанак акутне хематолошке радијационе токсичности код болесница зрачених 2D-RT техником

| Варијабле | Група „случајева“ (n=34) | Контролна група (n=50) | Тест и p вредност |
|--|--------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| Старост болесница | 55,74 ± 9,64 | 53,22 ± 10,94 | t=1,084 p=0,282 |
| Образовање | | | $\chi^2=3,313$ p=0,191 |
| Основна школа | 12 (35,3%) | 9 (18,0%) | |
| Средња школа | 17 (50,0%) | 33 (66,0%) | |
| Факултет | 5 (14,7%) | 8 (16,0%) | |
| Charlson's comorbidity-age combined risk score | | | $\chi^2=1,211$ p=0,750 |
| Скор 2 (благо болестан) | 5 (14,7%) | 12 (24,0%) | |
| Скор 3 (умерено болестан) | 8 (23,5%) | 12 (24,0%) | |
| Скор 4 (тешко болестан) | 8 (23,5%) | 10 (20,0%) | |
| Скор 5 (врло тешко болестан) | 13 (38,2%) | 16 (32,0%) | |
| Присуство хипертензије | 9 (26,5%) | 14 (28,0%) | $\chi^2=0,024$ p=0,877 |
| Пушење цигарета | 14 (41,2%) | 20 (40,0%) | $\chi^2=0,012$ p=0,914 |
| Конзумирање алкохола | 6 (17,6%) | 3 (6,0%) | $\chi^2=2,870$ p=0,090 |
| Претходна хируршка интервенција у абдомену или малој карлици | 14 (41,2%) | 14 (28,0%) | $\chi^2=1,581$ p=0,209 |
| Хируршка интервенција пре више од 10 година | 4 (33,3%) | 3 (16,7%) | $\chi^2=1,118$ p=0,290 |
| Патохистолошки стадијум тумора | | | $\chi^2=0,424$ p=0,515 |
| Сквamoцелуларни карцином | 28 (82,4%) | 43 (86,0%) | |
| Аденокарцином | 6 (17,6%) | 7 (14,0%) | |
| FIGO стадијум | | | $\chi^2=6,062$ p=0,109 |
| IIВ | 9 (26,5%) | 25 (50,0%) | |
| IIIА | 11 (32,4%) | 14 (28,0%) | |
| IIIВ | 8 (23,5%) | 8 (16,0%) | |
| IVА | 6 (17,6%) | 3 (6,0%) | |
| Примена АСЕ инхибитора | 16 (72,7%) | 6 (27,3%) | $\chi^2=12,868$ p<0,001 |
| Примена β -блокатора | 8 (23,5%) | 7 (14,0%) | $\chi^2=1,253$ p=0,263 |
| Ординирана појединачна доза цисплатина (mg) | 70,29 ± 5,64 | 72,24 ± 6,44 | t=-1,430 p=0,156 |
| Примена преко 4 циклуса хемиотерапије | 1 (2,9%) | 7 (14,0%) | $\chi^2=2,872$ p=0,090 |
| Реализација радиотерапије у болничким условима | 12 (35,3%) | 7 (14,0%) | $\chi^2=5,243$ p=0,022 |
| Површина зрачног поља (cm ²) | 279,98 ± 53,34 | 276,50 ± 42,29 | t=0,333 p=0,740 |
| Примена парааорталних поља | 5 (14,7%) | 3 (6,0%) | $\chi^2=1,780$ p=0,182 |
| Енергија (MV) | 6,94 ± 1,72 | 7,28 ± 1,88 | t=-0,837 p=0,405 |
| Интраутерина сонда ≥5 cm | 33 (97,1%) | 43 (86,0%) | $\chi^2=2,872$ p=0,090 |

| | | | |
|---|-------------------|-------------------|-----------------------------|
| Допринос на ректум (%) | 65,39 ± 15,63 | 51,53 ± 15,42 | $t=4,021$ $p<0,001$ |
| Допринос на бешику (%) | 60,83 ± 16,76 | 46,30 ± 14,65 | $t=4,207$ $p<0,001$ |
| Укупно трајање радиотерапије (дани) | 79,88 ± 21,95 | 66,40 ± 25,32 | $Z=-3,265$ $p=0,001$ |
| Пауза у спровођењу третмана (дани) | 20,82 ± 22,10 | 8,62 ± 14,92 | $t=3,024$ $p=0,003$ |
| Придржавање предложеног режима исхране | | | |
| Да | 10 (29,4%) | 22 (44,0%) | $\chi^2=4,024$ $p=0,134$ |
| Не | 15 (44,1%) | 20 (40,0%) | |
| Делимично | 9 (26,5%) | 8 (16,0%) | |
| Телесна висина ≥ 175 cm | 7 (20,6%) | 9 (18,0%) | $\chi^2=0,088$ $p=0,767$ |
| Телесна маса ≤ 60 kg | 12 (35,3%) | 8 (16,0%) | $\chi^2=4,153$ $p=0,042$ |
| ВМИ (kg/m^2) | 24,13 ± 3,62 | 25,58 ± 4,52 | $t=-1,561$ $p=0,122$ |
| Биспинални дијаметар (cm) | 28,25 ± 2,46 | 30,51 ± 2,49 | $t=-4,098$ $p<0,001$ |
| Бруто запремина карлице (cm^3) | 6825,01 ± 1469,99 | 7463,07 ± 1509,95 | $t=-1,921$ $p=0,058$ |

Подаци представљају средњу вредност ± 1 стандардна девијација (SD) односно (n) учесталост

Моделом мултиваријантне бинарне логистичке регресије у овом домену обухваћене су следеће варијабле: примена АСЕ инхибитора, реализација радиотерапије у болничким условима, допринос на бешику и ректум, дужина третмана и паузе у спровођењу третмана, телесна маса ≤ 60 kg и дужина биспиналног дијаметра (Табела 22). На појаву акутне хематолошке токсичности идентификован је статистички значајан утицај доприноса дозе коју прима бешика у току брахитерапије ($OR_{adjusted}=1,056$, 95%CI=1,005-1,109; $p=0,030$), реализације радиотерапије у болничким условима ($OR_{adjusted}=0,214$, 95%CI=0,049-0,924; $p=0,039$) и дужине биспиналног дијаметра ($OR_{adjusted}=0,709$, 95%CI=0,528-0,951; $p=0,022$) (*Goodness-of-Fit Test for Hosmer-Lemeshow* за спроведену логистичку регресију: $Chi-square=6,153$, $df=8$, $p=0,630$; *Cox & Snell* $R^2=0,355$; *Nagelkerke* $R^2=0,480$).

Табела 22. Анализа фактора ризика за настанак хематолошке токсичности код болесница лечених 2D-RT техником применом мултиваријантне бинарне логистичке регресије

| Варијабле | Однос шанси (<i>Odds ratio</i>) (95% интервал поверења) | <i>p</i> вредност |
|--|--|-------------------|
| Примена АСЕ инхибитора | 0,613 (0,156-2,407) | $p=0,483$ |
| Реализација радиотерапије у болничким условима | 0,214 (0,049-0,924) | $p=0,039$ |
| Допринос на ректум (%) | 1,008 (0,961-1,056) | $p=0,748$ |
| Допринос на бешику (%) | 1,056 (1,005-1,109) | $p=0,030$ |
| Укупно трајање радиотерапије (дани) | 0,991 (0,945-1,038) | $p=0,696$ |
| Пауза у спровођењу третмана (дани) | 1,032 (0,969-1,099) | $p=0,328$ |
| Телесна маса ≤ 60 kg | 1,538 (0,384-6,154) | $p=0,543$ |
| Биспинални дијаметар (cm) | 0,709 (0,528-0,951) | $p=0,022$ |

4.5. *Benjamini-Hochberg* корекција за прилагођене p вредности

У циљу елиминације лажно позитивних p вредности, у аналитичком приступу у склопу спроведеног истраживања било је неопходно применити *Benjamini-Hochberg* методу корекције p вредности вишеструког упоређивања како би се добила прилагођена p вредност. *Benjamini-Hochberg* метода корекције спроведена је за све добијене статистички значајне p вредности у униваријантној анализи, а прилагођене p вредности су приказане у Табели 23.

Табела 23. *Benjamini-Hochberg* метода корекције

| 3D-CRT | | |
|--|------------------------------|----------------------------|
| Варијабле | Неприлагођене p -вредности | Прилагођене p -вредности |
| Пушење цигарета | 0,028 | 0,028 |
| Примена АСЕ инхибитора | 0,027 | 0,028 |
| Пауза у спровођењу третмана преко 7 дана | 0,010 | 0,020 |
| Запремина бешике (cm ³) | 0,000 | 0,000 |
| Телесна маса ≤60 kg | 0,017 | 0,027 |
| ВМИ ≤21 kg/m ² | 0,024 | 0,028 |
| Бруто запремина карлице (cm ³) | 0,000 | 0,000 |
| 2D-RT | | |
| Варијабле | Неприлагођене p -вредности | Прилагођене p -вредности |
| Примена АСЕ инхибитора | 0,033 | 0,045 |
| Допринос на ректум (%) | 0,045 | 0,045 |
| Допринос на бешику (%) | 0,044 | 0,045 |
| ВМИ (kg/m ²) | 0,027 | 0,045 |

Обзиром да је *Benjamini-Hochberg* корекција потврдила статистичку значајност за све анализирание варијабле које се односе на факторе ризика за настанак АРТ уопште код болесника које су зрачене 3D-CRT и 2D-RT техником, ова анализа није вршена за корекцију p вредности након анализе фактора ризика за настанак акутне гастроинтестиналне, генитоуринарне и хематолошке токсичности посебно.

5. ДИСКУСИЈА

У спроведеном истраживању, детаљна анализа потенцијалних фактора ризика за настанак АРТ у току ССРТ код болесница са локално одмаклим карциномом грлића материце из обе анализе је показала да на појаву АРТ највише утичу фактори који се односе на синхрону примену лекова из личне терапије, хемиотерапије, фактори повезани са применом ЕВРТ и брахитерапије, као и конституциони фактори. Иако је имплементација савремених радиотерапијских техника у великој мери редуковала интензитет АРТ, није се значајније смањила учесталост појаве нежељених ефеката овог вида лечења. Исполена АРТ, нарочито вишег интензитета, утиче на продужено трајање третмана, што редукује његову ефикасност, утиче на прекид предвиђеног лечења, ремети квалитет живота пацијенткиња и значајан је чинилац морбидитета са дугорочним последицама. Идентификација пацијенткиња које су у повишеном ризику за настанак АРТ, а потом и хроничне радијационе токсичности, омогућава индивидуализацију лечења и утиче на избор најоптималнијег радиотерапијског режима и технике зрачења код оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце.

Старост болесница важна је одредница за праћење ризика за настанак болести, али може утицати и на појаву нежељених ефеката лечења онколошких пацијената. Раније студије су показале да се медијана старости у време постављања дијагнозе карцинома грлића материце најчешће налази на крају пете деценије (252,253). Чак 38% процената новодијагностикованих случајева у периоду од 2009. до 2013. године било је старости преко 55 година, док је свега 20% било старије од 65 година (252,253). У нашој студији, иницијална поставка истраживања имала је циљ да елиминише утицај старости болесница на појаву АРТ, стога су болеснице у испитиваној и контролној групи приближне старости, док просечна старост свих испитаница одговара старости болесница у којој је инциденција обољевања највиша.

Познато је да присуство коморбидитета утиче на прогнозу болести и исход лечења. Већина онколошких болесника, од 0,4 до чак 90%, има евидентиране коморбидитете који често могу представљати лимитирајући фактор за спровођење радикалног третмана (254). Најчешће испитивани, дијабетес мелитус и хипертензија, недвосмислено утичу на учесталију појаву компликација у току ССРТ третмана, што некада захтева прекид лечења (255). Обзиром на различиту заступљеност придружених болести, у овој студији коморбидитети су анализирани уз помоћ *Charlson's comorbidity-age combined risk score*-а (251) са циљем да се испита утицај тежине придружених болести на појаву АРТ. Због највеће заступљености међу оболелима из обе анализе, као и испитивања утицаја примене АСЕ инхибитора и β -блокатора, једино је присуство хипертензије анализирано посебно. Утицај *Charlson's comorbidity-age combined risk score*-а и присуства хипертензије ни у једној анализи није показао статистичку значајност.

Утицај чиниоца који су повезани са животним стилем, образовањем и навикама на настанак АРТ је контроверзан. Ниво образовања може потенцијално утицати како на појаву болести, тако и на настанак компликација у току третмана. *Kumaran* и сарадници су показали да су симптоми АРТ код оболелих од карцинома грлића чешћи и озбиљнији код социјално неприлагођених жена са ниским степеном образовања, уз синергијско дејство са другим потенцирајућим факторима као што су неадекватан нутритивни статус, присуство хроничних болести и недовољна доступност медицинске неге у току третмана (207). Резултати иницијалне анализе примењене код болесница које су лечене 2D-RT техником показују да нижи ниво образовања може бити у

корелацији са настанком АРТ, што се може објаснити ставом да образованије болеснице више пажње посвећују превентивним мерама, поштовању хигијенско-дијететског режима исхране и прописаних мера за редукцију АРТ. Међутим, утицај образовања у анализи која је обухватила болеснице код којих је спроведена 3D-CRT техника није се показао као статистички значајан чинилац у овом домену, иако су болеснице из контролне групе биле образованије.

Познато је да навике болесника и животни стил могу утицати на појаву АРТ (210,256). Најчешће испитиване навике обухватају пушење цигарета и конзумирање алкохола. Студија коју су спровели *Eifel* и сарадници издвојила је пушење цигарета као независан фактор ризика за појаву радијационе токсичности, посебно гастроинтестиналне токсичности (170). Такође, активно пушење цигарета у току третмана значајно утиче на повећање токсичности (257). Експерименталне студије указују да пушење цигарета индукује апоптозу изолованих хуманих епителних ћелија оштећењем ендоплазматског ретикулума и појавом токсичних продуката кисеоника (258), што може додатно утицати на настанак оштећења здравог ткива у току радиотерапије. Новија ретроспективна студија коју су спровели *Rubinsak* и сарадници, показала је да је развој касне радијационе токсичности у значајној корелацији са ниским BMI, белом расом и пушењем цигарета (257). У нашој студији је иницијалним аналитичким приступом показано да је пушење цигарета потенцијални фактор ризика за исход лечења када се примењује 3D-CRT техника, док се код болесница које су зрачене 2D-RT техником није испољио значајнији утицај овог чиниоца, иако су болеснице из групе „случајева“ чешће биле пушачи. За разлику од студије *Eifel*-а и сарадника (170), у којој је пушење цигарета било повезано са настанком гастроинтестиналне токсичности, у нашој студији анализа фактора ризика за настанак карактеристичних манифестација АРТ је идентификовала пушење као могући фактор ризика за настанак акутне хематолошке токсичности.

Мада је верификовано постојање одређеног степена утицаја на настанак АРТ, фактори повезани са степеном формалног образовања и пушењем цигарета нису идентификовани као значајни за настанак АРТ након прилагођавања са осталим потенцијалним факторима и збуњујућим варијаблама, што доводи у питање узрочно-последичну везу ова два фактора и настанка АРТ. Поред пушења цигарета, од истраживачког интереса било је испитати и утицај алкохола на појаву АРТ у току ССРТ третмана. Конзумирање алкохола може реметити физиолошке процесе због вулнерабилности и осетљивости женског организма. Већа сензитивност на употребу алкохола код жена, у поређењу мушкарцима, заснива се на постојању нижег нивоа алкохолне дехидрогеназе и односу на заступљеност масти и воде у телу. Наведене разлике утичу на потенцирање поремећаја насталих због злоупотребе алкохола (259). Честа употреба алкохола и опијање, потенцијално могу допринети настанку радијационе токсичности, мада су подаци доступни у медицинској литератури веома оскудни. У нашој студији, конзумирање алкохола ни у једној анализи није идентификовано као потенцијални фактор ризика за настанак АРТ.

Иако бројни чиниоци могу на различите начине испољити свој утицај на настанак АРТ, појава нежељених ефеката најчешће је повезана са карактеристикама и модалитетом радиотерапијске технике. Основни принципи примене радиотерапије заснивају се на максималној испоруци дозе на циљни волумен, уз максималну поштеду околних органа од ризика. Дејство јонизујућег зрачења на људски организам условљава појаву реактивних продуката кисеоника и азота који изазивају реверзибилна или иреверзибилна оштећења ДНК, протеина и липида и других важних ћелијских структура. Озрачене ћелије, потом, улазе у процес репарације или ћелијске смрти. Радиотерапијски фактори који се односе на дозу, режим фракционисања, број и

аранжман поља, као и радиотерапијску технику изузетно су важни за настанак оштећења нормалних ћелија и ткива. Међутим, терапијски модалитети који се комбинују са радиотерапијом често су главне одреднице интензитета токсичности третмана (204,209-213).

Занимљиво је истакнути да време иницијације брахитерапије представља место сусрета сва три модалитета лечења у току CCRT третмана. Фактори повезани са брахитерапијом имају значајан утицај на појаву АРТ, док се почетак брахитерапије подудара са пиком у испољавању АРТ, посебно генитоуринарне токсичности (205,209,260). Слично, резултати наше студије указују на повећање учесталости свих видова токсичности у периоду започињања брахитерапије. Ескалација дозе у току брахитерапије, на подручје самог тумора и органе од ризика (бешика, ректум), снажно доприноси појави АРТ (205,206,209). Запажено је да је висока доза, сконцентрисана на подручје врата мокраћне бешике у току брахитерапије, повезана са настанком уринарне инконтиненције (261). У нашој студији, као фактори са значајним утицајем верификовани су доприноси доза које су испоручене на ректум и бешику, како у испољавању АРТ уопште, тако и манифестацијама акутне гастроинтестиналне, генитоуринарне и хематолошке токсичности појединачно. Посебно треба обратити пажњу на чињеницу да је допринос дозе на бешику у току брахитерапије идентификован као један од најзначајнијих фактора за настанак акутне гастроинтестиналне, генитоуринарне и хематолошке токсичности у групи болесница код којих је спроведена 2D-RT техника. Апсолутна повезаност доприноса дозе на бешику код болесница лечених 3D-CRT техником идентификована је као један од најзначајних фактора за настанак акутне генитоуринарне токсичности, док је одређени статистички значај овог фактора био потврђен у анализи чиниоца повезаних са настанком акутне гастроинтестиналне токсичности. Ови аспекти могу указати на корелацију дозе максималног дозног оптерећења тачке у бешици и висине укупног дозног оптерећења бешике, што доводи до појаве генитоуринарне токсичности. Међутим, допринос на бешику мора се посматрати у смислу дозног оптерећења најистуреније тачке на *Foley*-евом катетеру, који је пласиран у бешику у току брахитерапије, али се применом 2D брахитерапије не може проценити укупни допринос дозе на орган у целини. Такође, није могуће анализирати ни дозно оптерећење околног здравог ткива (танког и дебелог црева, сигме и костне сржи), које неминовно прима одређену дозу у току брахитерапије, што је у складу са подацима из релевантне литературе (165).

У групи болесница које су лечене применом 2D-RT технике, допринос на ректум је идентификован као сигнификантан чинилац који утиче на развој АРТ уопште, али и настанак гастроинтестиналне, генитоуринарне и хематолошке токсичности. За разлику од претходне анализе, у анализи која је обухватила болеснице код којих је примењена 3D-CRT техника није пронађен статистички значајан утицај доприноса дозе на ректум када су се анализирали фактори ризика за настанак АРТ уопште. У оквиру анализе фактора ризика за настанак карактеристичних манифестација токсичности, овај фактор се одликује потенцијално значајним утицајем за настанак гастроинтестиналне токсичности. Слично већ наведеним разматрањима везаним за тачку максималног дозног оптерећења у бешици, тачка са највећим доприносом дозе на ректуму представља место максималног дозног оптерећења и налази се на 0,5 cm постериорно од задњег зида вагине и репрезентује допринос дозе само у тој тачки, док укупно дозно оптерећење органа није познато (165). Обзиром да је 2D брахитерапија најчешће примењивани режим у највећем броју центара, нарочито са високом фреквенцијом болесница које захтевају овај вид лечења, посебан аспект превенције АРТ заузима

редукција доприноса на органе од ризика у току брахитерапије уз обезбеђивање адекватне испуњености бешике и црева пре започињања третмана.

Дужина сонде може бити важан брахитерапијски фактор који потенцијално утиче на повећање АРТ. Наиме, студија коју су спровели *Siavashpour* и сарадници указује да већа дужина интраутерине сонде може допринети повећању дозе на ректуму, док већи размак између овоида утиче на адекватну покривеност тачке Б (262). У анализи брахитерапијских параметара код болесница које су зрачене 2D-RT техником идентификован је потенцијални утицај величине интраутерине сонде преко 5 cm на појаву АРТ, што може бити повезано са већим доприносима на органе од ризика где су највише угрожене вијуге црева које налажу на горњи пол материце.

Оптимална дужина третмана условљена је радиобиолошким карактеристикама околног здравог ткива и циљног волумена. У циљу постизања радикалног лечења карцинома грлића материце, ABS, RTOG и GOG сугеришу да је идеално трајање CCRT третмана између 50 и 55 дана, обзиром да је у том периоду најоптималнија комплијанса и толеранција третмана (260,263,264). У земљама у развоју, због кашњења са започињањем брахитерапије, третман у просеку траје око 10 недеља (260,264). У нашој студији утврђено је да дужина третмана и паузе у току спровођења радиотерапије, као и FIGO стадијум болести значајно утичу на појаву АРТ, код болесница третираних 2D-RT техником. Потенцијални значај укупне дужине третмана и паузе у спровођењу третмана потврђен је и након спроведене анализе фактора који утичу на појаву акутне гастроинтестиналне, генитоуринарне и хематолошке токсичности. Продужено трајање третмана и дужина паузе код највећег броја испитаница били су условљени техничким и финансијским разлозима, а не интензитетом и појавом АРТ. За разлику од горе наведених фактора, код болесница лечених 3D-CRT техником, укупна дужина третмана није показала статистички значајан утицај на појаву АРТ, док је дужина паузе у току спровођења третмана верификована као значајан фактор за настанак исте. На пољу анализе фактора који утичу на појаву акутне генитоуринарне токсичности код болесница зрачених 3D-CRT техником, пауза у третману дужа од 7 дана верификована је као чинилац који највише доприноси овом виду АРТ, док код акутне хематолошке токсичности наведени фактор потенцијално може испољити утицај од значаја. Неопходно је, пак, истакнути да су све болеснице код којих је забележена пауза у лечењу дужа од 7 дана, касниле са започињањем брахитерапије. У овом случају, пауза у лечењу дужа од 7 дана значајан је фактор за настанак АРТ, пре него последица настале АРТ. У складу са неведеним, од изузетног значаја је финансијска подршка, унапређење и развој радиотерапијских центара, како би се обезбедило спровођење радиотерапије у оптималном временском оквиру, без кашњења са започињањем брахитерапије и прављењем непланираних пауза у току третмана.

Сваки сегмент специфичног онколошког лечења утиче на прогнозу болести и преживљавање пацијенткиња, стога је од посебног значаја спровођење предвиђеног третмана у целости. У литератури је описано да се код 65-92% болесница спроведе планирани број циклуса хемиотерапије (265). Узрок томе је најчешће појава озбиљних манифестација акутне токсичности условљене применом хемиотерапије и радиотерапије (265). Нађено је да нема статистички значајне разлике у испољавању локорегионалне токсичности када се примени пет циклуса хемиотерапије у оквиру CCRT (266). Испољена АРТ ремети планирани режим хемиотерапије и тако дугорочно утиче на контролу болести односно преживљавање болесница. У нашем истраживању, показано је да су болеснице из контролне групе у категорији пацијенткиња код којих је спроведена 2D-RT техника, примиле више од четири циклуса хемиотерапије, што иде у прилог чињеници да су оне биле у погоднијој позицији да поднесу већи број циклуса хемиотерапије.

Током CCRT третмана, хемиопотенцијација се ординира једном недељно, док се радиотерапија апликује најчешће у петодневном режиму. Радиотерапија се може спроводити у хоспиталним или амбулантним условима, у зависности од стања болесника или присуства других фактора који су корелацији са близином радиотерапијског центра, финансијским и стамбеним условима, породичном ситуацијом или постојањем подршке у току третмана. Студија коју су спровели *Galfetti* и сарадници, у којој су испитивани фактори ризика за настанак бубрежне токсичности након ординирања цисплатина, показала је да су болесници којима се терапија ординира у хоспиталним условима, под интензивнијим степеном мониторинга како пре, тако и у свим фазама ординирања терапије, у односу на болеснике који терапију примају амбулантно (267). У нашој студији, испитиван је утицај примене радиотерапије у хоспиталним условима, што обухвата и примену хемиопотенцијације у болници. Свеобухватним приступом факторима ризика за настанак АРТ, генерално, у обе анализе, није идентификован овај чинилац као значајан фактор за развој АРТ. Међутим, анализа хематолошке токсичности у групи болесница код које је примењена 2D-RT техника и гастроинтестиналне токсичности код болесница лечених 3D-CRT техником, верификовале су овај фактор као чинилац од значаја за настанак АРТ. Иако овај фактор није показао сигнификантан утицај на испољавање АРТ уопште, може се претпоставити да се болеснице зрачене у хоспиталним условима чешће јављају надлежном радиотерапеуту у току третмана, односно да због боље доступности медицинском особљу чешће пријављују симптоме/знаке који настају као последица примењеног лечења. Такође, и контрола спровођења превентивних мера за настанак радијационе токсичности интензивније спроводи код болесница које се лече у хоспиталним условима.

Новија студија *Diaz*-а и сарадника је потврдила да је присуство коморбидитета веома важан прогностички фактор код оболелих од карцинома грлића материце (143). Иако су у ранијим студијама испитивани различити сегменти овог ефекта, занемариван је значај личне терапије болесника за појаву АРТ, која се користи симултано са применом радиотерапије. Детаљном анализом доступне литературе, утврђено је да у клиничким и експерименталним студијама постоји релативно мало података о потенцијалном ефекату лекова из домена личне терапије болесника, индикованих за лечење других, немалигних болести, у комбинацији са радиотерапијом на ћелије и ткива организма. Поједина испитивања лекова који се користе у клиничкој пракси, указала су значајну улогу у радиопротекцији блокатора хистаминских рецептора типа II. У рандомизованој плацебо-контролисаном студији фазе I/II утврђено је да орална употреба фамотидина у дози од 80 mg, 3 до 4 часа пре сваке радиотерапијске сеансе може редуковати АРТ испољену на мукози ректума код болесника са карциномом простате (268). У студији у којој је испитиван радиопротективни потенцијал циметидина код мужјака *Sprague-Dawley* пацова након дејства неутронског и γ -зрачења, показано је да циметидин смањује радијациона оштећења изазвана дуготрајним, комбинованим LDR-неутронским и γ -зрачењем путем различитих антиоксидативних и имуномодулаторних механизма (269).

Cheki и сарадници су испитивали радиопротективни потенцијал метформина, једног од генерално највише прописиваних лекова, на култури хуманих лимфоцита и утврдили да примена овог лека значајно редукује радијацијом изазвану апоптозу хуманих лимфоцита (270).

Интересантни су подаци о примени ACE инхибитора као митигатора, односно агенса који могу да предупреду настанак и смање интензитет АРТ. Њихово дејство је најизраженије у току и непосредно након радиотерапије (271,272). FDA је потврдила да лечење хипертензије лековима из ове групе, у терапијским дозама, у току специфичног

онколошког третмана делује и на успоравање раста различитих типова тумора, што вишеструко побољшава успешност третмана (272). Познато је да АСЕ инхибитори у току радиотерапије грудног коша редукују појаву радијационог пнеумонитиса (273,274). Такође, показано је да употреба ових лекова превенира настанак радијацијом индуковане нефропатије, као и оптичке неуропатије (272). Током озрачивања кичмене мождине мишева, употреба АСЕ инхибитора удужена је са редукацијом неуроинфламације и оштећења епителних ћелија (245). У истраживању које су реализовали *Wedlake* и сарадници истакнуто је да АСЕ инхибитори, примењени истовремено са статинима у току радиотерапије пелвичних тумора значајно редукују степен гастроинтестиналне токсичности (247). У нашој студији је утврђено да АСЕ инхибитори и β -блокатори остварују утицај на развој АРТ, иако присуство хипертензије није верификовано као статистички значајан фактор. Такође, утврђено је да је група „случајева“ имала више болесница са коморбидитетима због којих су претходно прописани АСЕ инхибитори и β -блокатори. Резултати указују да су болеснице из групе контрола у обе анализе биле пуније, са вишим ВМІ и већим волуменом субкутаног масног ткива, што указује да су потенцијално имале већи волумен абдоминалне масти. Подаци из литературе говоре у прилог чињеници да адипоцити секретују хормоне, факторе раста и цитокине, док је масно ткиво изузетно хормонски активно. Такође, запажено је да ангиотензин II, главни биоактивни пептидни хормон ренин-ангиотензин-алдостерон система (РААС), стимулише инфламацију у адипоцитима, потенцирајући формирање реактивних продуката кисеоника преко рецептора за ангиотензин-тип 1 (енг. *angiotensin receptor type 1* - AT1R) и интеракцију са никотин аденин динуклеотид фосфат (енг. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* - NADPH) оксидазом, што је праћено активацијом митоген-активираним протеин киназним/фостатидилинозитол киназним (енг. *mitogen-activated protein kinase phosphatidylinositol-kinase* - MAPK/PI) сигналним путем. Такође, хипоксија, екцесивна продукција реактивних продуката кисеоника и оксидативни стрес узрокују оштећење или смрт ћелије. У случају гојазности, адипоцити секретују велике количине ангиотензиногена. Експресија ангиотензиноген mRNA је много израженија у висцералној, него у субкутаној масти. Инхибиција АСЕ, односно блокада AT1R и AT2R, могу бити мете од значаја радиопротективне терапије која своје дејство остварује путем редукације оксидативног стреса и продукције слободних радикала, што може указивати на протективни анти-инфламаторни ефекат код гојазности, хипертензије и других болести, али и на терену редукације оштећења насталог као последица примене радиотерапије. Доступни подаци указују на постојање бенефита примене антихипертензива који делују на РААС код гојазних особа (274-277). Могуће је да је протективни ефекат АСЕ инхибитора, детерминисан статистичком анализом података из ове студије, идентификован због већег ВМІ болесница које су припадале контролним групама, што је имало утицаја на испољавање снажнијег митигативног ефекта АСЕ инхибитора у поређењу са групом „случајева“.

Раније експерименталне студије су показале да је примена каптоприла удружена са знатном редукацијом хематолошке токсичности приликом озрачивања целог тела (енг. *total body irradiation* - TBI) мишева, али и дужим преживљавањем услед смањења интензитета секундарне анемије изазване зрачењем, побољшаног опоравка ћелија костне сржи, спленоцита и црвених крвних зрнаца (243,278,279).

Cohen и сарадници истичу да је идеално време почетка примене АСЕ инхибитора 5 дана од парцијалног озрачивања тела у једној сеанси (енг. *partial body irradiation* - PBI) код мишева, обзиром да АСЕ инхибитори не утичу значајно на фазу хематопоезног оштећења (244). Такође, постоје подаци који показују да примена АСЕ

инхибитора у одговарајућим дозама може ублажити радијациону токсичност након парцијалног озрачивања тела (244).

На експерименталним анималним моделима утврђено је да примена еналаприла може да утиче на продужетак преживљавања код озрачених животиња (244). Одређене студије су показале да високе дозе, преко 200 mg/L, што је еквивалентно примени 5 пута веће уобичајене дозе која се примењује код људи, утичу на смањење радијационог оштећења бубрега. Међутим, драстична ескалација дозе се не може спровести у клиничкој пракси, обзиром да максимална дневна доза еналаприла најчешће не прелази 30 mg због могућег развоја нежељених дејстава (244). У нашем истраживању утврђен је позитиван утицај примене ACE инхибитора у домену редукције развоја гастроинтестиналне токсичности код болесница које су зрачене 3D-CRT техником.

Обзиром на терапијске индикације за примену β -блокатора, могуће је постојање извесног утицаја на редукцију радијационог оштећења преко модулације запаљенског одговора (239,240). Међутим, одређивање оптималног режима примене ових лекова у циљу испољавања редукције АРТ захтева додатна истраживања са већим студијским узорком. Иако су се ACE инхибитори издвојили као независни протективни фактор за настанак АРТ генерално, код обе примењене радиотерапијске технике, не може се у потпуности искључити утицај β -блокатора, али и других лекова из личне терапије.

Телесна конституција, као индивидуална карактеристика болеснице, зависи од бројних чинилаца који обухватају пол, етничку и географску припадност, животни стил, навике у исхрани, физичку активност, генетску предиспозицију и друге. Конституција се не може прецизно посматрати на основу само једног параметра (што је најчешће BMI) већ је потребно детаљније сагледати односе мишићне масе, висцералне, субкутане масти и коштаних структура (280). Стога је, у току примене радиотерапије на предео карлице потребно анализирати све аспекте и димензије коштаних структура, органа од ризика, циљних волумена и карактеристике карлице и тела, уопште. Конституција пацијената одређује предиспозицију за настанак многих болести. Познато је да гојазност болесница може имати одређени утицај на појаву тумора дојке, ендометријума, дебелог црева и других (281). Такође, гојазност може утицати и на ефикасност радиотерапије, односно представљати значајан чинилац физичких, техничких и дозиметријских ограничења (281).

У прилог тврдњи да гојазност утиче на повећање инциденције компликација радиотерапије говори чињеница да су у посебном ризику гојазне болеснице са малом карлицом, због примене високе енергије, док су циљни волумени дефинисани великим маргинама у току EBRT (282). *Dandapani* и сарадници су показали да повећање BMI утиче на појаву гинеколошке и кожне радијационе токсичности код болесница са карциномом ендометријума, нарочито код млађих жена, док гастроинтестинална и генитоуринарна токсичност није повезана са високим BMI (229). Новија студија *Bosque*-а и сарадника која се базирала на анализи фактора ризика за настанак хематолошке токсичности код болесница са карциномом грлића материце показала је да су се за развој хематолошке токсичности градуса 2 или више, као чиниоци од значаја издвојили присуство гојазности, хистологија тумора и стадијум болести изнад IIIА (283). *Choi* и сарадници сматрају да повећана телесна маса и гојазност условљавају краће преживљавање болесница са карциномом грлића материце лечених хируршки и радиотерапијом, у односу на болеснице нормалне или смањене телесне масе (284). Резултати истраживања *Lee J* и сарадника које се заснивало на процени ефекта промене телесне масе и BMI-а на развој хроничне радијационе токсичности код болесница са локално одмаклим карциномом грлића материце зрачених IMRT техником показали су да највећи ризик за настанак касне гастроинтестиналне радијационе токсичности предстаљају BMI испод 18,5 kg/m² и губитак телесне масе преко 5% током третмана

(285). Студија спроведена у Индији показала је да низак ВМІ може потенцирати и нежељене ефекте хемиотерапије базиране на примени платине. Ова веза је условљена хетерогеношћу састава тела која зависи од нутритивног статуса и варијације у дистрибуцији хемиотерапеутика (286).

Планирање брахитерапије код гојазних, а нарочито екстремно гојазних болесница, некада представља прави изазов. Утврђено је да екстремна гојазност (ВМІ преко $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) болесница са карциномом грлића материце вишеструко повећава ризик за настанак смртног исхода (HR=1,26, 95% CI, 1,1-1,45), за разлику од оболелих са нормалним ВМІ (287). *Boyle* и сарадници су установили да низак ВМІ условљава високе доприносе на мокраћну бешику и танко црево током вагиналне HDR брахитерапије, посебно уколико се комбинује са EBRT (288). *Lim* и сарадници су показали да постојање гојазности утиче на смањење ректалне дозе у току HDR брахитерапије сходно повећаној количини масног ткива у ректо-утерином простору. (289). Поједине студије, пак, указују на парадоксално протективни ефекат вишег ВМІ код онколошких болесника због обилнијих нутритивних резерви које се депонују у масном ткиву и мањег губитка килограма у току третмана (280,290).

Иако су инциденција и интензитет АРТ применом нових софистицираних радиотерапијских техника значајно редуковани, ове манифестације и даље утичу на квалитет живота болесница, као и комплијансу током третмана. Претпоставља се да настанак АРТ може бити одређен конституцијом болеснице, без обзира на примењену технику. У нашој студији, показан је потенцирајући утицај на развој АРТ чиниоца као што су телесна тежина испод 60 kg, мали обим струка, нижи ВМІ и мала бруто запремина карлице, као конституционих карактеристика од истраживачког интереса код болесница зрачених 2D-RT техником. Слично је показано и у групи болесница код којих је спроведена 3D-CRT техника, у којој су се као фактори са највећим утицајем на развој АРТ издвојили телесна маса испод 60 kg, ВМІ испод 21 kg/m^2 , мала бруто запремина карлице и мала запремина поткожног масног ткива. Анализом све три испитиване манифестације токсичности, телесна маса испод 60 kg и мали биспинални дијаметар су била два најзначајнија фактора за настанак АРТ код болесница лечених 2D-RT техником, док су се у групи болесница, које су лечене 3D-CRT техником, издвојили телесна маса испод 60 kg, запремина карлице и запремина поткожног масног ткива. Могуће објашњење чешће појаве свих манифестација токсичности у нашој студији код болесница са мањом запремином карлице, нижим ВМІ и телесном масом, мањом запремином поткожног масног ткива и мањих димензија карлице, може се потенцијално објаснити чињеницом да су у наведеним анатомским условима сви органи у карлици сконцентрисани на релативно малом простору. У анализи која је интегрисала болеснице зрачене 3D-CRT техником испитиван је утицај запреmine поткожног масног ткива у пределу карлице на појаву АРТ. Добијени резултати показују да на исход третмана не само да утиче количина масног ткива између цревних вијуга, већ и запремина поткожног масног ткива у пределу карлице. У складу са наведеним, волумен појаса поткожног масног ткива у пределу карлице остварује протективни ефекат на развој АРТ. Интересантно је нагласити да је овај фактор верификован као значајан за настанак акутне хематолошке токсичности.

Од свих испитиваних пречника и обима карлице код болесница у обе анализе, утврђене су ниже вредности наведених параметара у групи „случајева“, што се подударало са настанком АРТ. Конфигурација коштаних структура карлице, осим што одређује укупну запремину карлице, утиче и на позицију органа смештених у њој. Распоред позиција циљних волумена и органа од ризика, код примене радиотерапије локално одмаклог карцинома грлића материце, може утицати на испољавање манифестација АРТ.

Поред других конституционих параметара, волумен самог органа од ризика може бити повезан са настанком АРТ, посебно код примене једноставнијих техника планирања које немају могућност адаптације зрачних поља према циљним волуменима. Параметри сложених радиотерапијских техника, који су повезани са настанком АРТ, везани су за изодозну дистрибуцију и доприносе на органе од ризика (250). Варијације у запремини органа од ризика могу утицати на померање циљног волумена (што утиче на исход лечења) и представљају важне параметре за предикцију развоја АРТ како током EBRT, тако и током примене брахитерапије. У овој студији анализиран је утицај иницијално присутне запремине мокраћне бешике, ректума и „*bowel bag*“, као структура од којих највише зависи померање циљног волумена у току радиотерапије.

Већи волумен танког црева у зрачном пољу, као и веће дозно оптерећење утичу на појаву радијационе токсичности. Према QUANTEC студији, V45 не сме обухватити више од 195 cm³ танког црева (155). *Chopra* и сарадници сматрају да су V30 перитонеалне дупље ≥ 900 cm³ и укупна запремина црева ≥ 280 cm³ главни предиктори развоја акутне токсичности током CCRT (225). Због великог интер- и интрафракцијског померања цревних вијуга, најчешће се делинеација врши по моделу „*bowel bag*“ (291). У нашој студији анализа „*bowel bag*“ запремине није показала статистички значајан утицај на појаву АРТ. Постоји умерена преминација „*bowel bag*“ запремине у групи „случајева“ у односу на контролну групу, али без утицаја на развој генералне токсичности.

Студије које су се бавиле анализом запремине ректума, као чиниоца који утиче на појаву радијационе токсичности, показале су да између поменутих аспеката постоји узрочно-последична веза, али је она слабија у поређењу са јачином утицаја запремине мокраћне бешике на појаву АРТ (292,293). Студија *Shahbazian*-а и сарадника показала је да се компликације на ректуму могу редуковати контролом запремине ректума (292). Са друге стране, обзиром да волумен ректума зависи од режима пражњења црева, контрола истога није у потпуности могућа (293). Наши подаци указују на незнатно већу заступљеност запремине ректума у групи „случајева“ у односу на контролну групу, односно на изостанак значајнијег утицаја запремине ректума на појаву АРТ.

Запремина мокраћне бешике, поред анатомски дефинисаног капацитета, највише зависи од њене испуњености. Варијације у испуњености мокраћне бешике се одражавају на испољавање радијационе токсичности. Идеална испуњеност мокраћне бешике одржава се у опсегу од 70 до 75%, односно од 100 до 150 mL за време трајања радиотерапије (294). Неколико студија бавило се анализом утицаја запремине бешике, због чињенице да је преко модулације њене испуњености могуће утицати на редукцију радијационих оштећења околних органа (262,294-297). Литературни подаци иду у прилог корелације веће запремине мокраћне бешике и редукције радијационе токсичности на танком цреву (295,296). *Patel* и сарадници сматрају да већи волумен бешике, као присутни чинилац у току брахитерапије, смањује дозно оптерећење на танком цреву, али не остварује значајнији утицај на ректум и сигму (297). Већа иницијална запремина бешике утиче на редукцију интензитета радијационе токсичности, обзиром да се њен капацитет смањује са већим бројем спроведених радиотерапијских сеанси због напредовања фиброзових промена (297). Резултати студије коју су спровели *Ma* и сарадници показују, пак, да екцесивно повећање запремине бешике утиче на појаву радијационог оштећења на ткиву зида бешике, обзиром да се је току брахитерапије неопходно приближавање високодозној зони (298). Резултати исте студије иду у прилог чињеници да екцесивно повећање запремине мокраћне бешике ремети сложене анатомске односе у карлици и утиче на повећање дозног оптерећења ректума, а потенцијално и сигме и такног црева. Препуњена бешика повлачи грлић материце уназад и смањује простор између задњег

зида вагине, грлића и утеруса и предњег зида ректума (298). Резултати наше студије добијени приликом анализе фактора ризика за настанак генералне АРТ код болесница лечених 3D-CRT техником показују да се већа запремина мокраћне бешике може сматрати чиниоцем од посебног значаја на овом пољу. Велика запремина бешике у групи „случајева“ у нашем истраживању може бити повезана са анатомским и патофизиолошким чиниоцима, али потенцијалним изостанком стриктног придржања протокола за попуњеност мокраћне бешике код поједних пацијенткиња. Према препорукама за испуњеност мокраћне бешике, максимална запремина при којој је могуће спровести репродукцибилност и адекватну припрему за радиотерапију не сме бити већа од 300 cm³ (299), тако да, иако су се болеснице по групама значајно разликовале у односу на овај параметар, све испитанице које су учествовале у нашем истраживању имале су испуњеност мокраћне бешике у прихватљивом опсегу.

Хетерогено испољавање симптома и знакова АРТ чест су узрок занемаривања појаве и изостанка пријаве тегоба болесница радиотерапеуту, и то обично до тренутка када се развије токсичност високог градуса. Обзиром да је настанак озбиљне АРТ један од најважнијих уводника развоја хроничне токсичности која веома често захтева опсежне интервенције и скупо, дуготрајно лечење, рано препознавање фактора ризика за настанак АРТ омогућава правовремену и адекватну идентификацију и опсервацију болесница са повећаним ризиком. Манифестована АРТ утиче на квалитет живота болесница, преживљавање и трајање хоспитализације. Појава тешких облика радијационе токсичности након спроведене радиотерапије, као што су интестинална опструкција, стварање фистула и тешка оштећења коже или слузокоже често захтевају хируршко лечење.

У погледу креирања стратегије за превенцију настанак радијационе токсичности потребно је предузети мере које интегришу одабир одговарајуће радиотерапијске технике, дозирања и праћења болесница у току и након третмана, као и идентификацију и, евентуално, елиминацију фактора који могу потенцирати њен настанак. Мере за смањење гастроинтестиналне токсичности огледају у примени више зрачних поља, чиме се може постићи утицај на хомогеност испоручене дозе, уз повећање прецизности озрачивања циљног волумена. Такође, саветује се спровођење радиотерапије у положају пронације, са пуном бешиком, како би се подигло танко црево. Употреба модерних радијационих техника значајно редукује акутну и хроничну радијациону токсичност (223). Неки нежељени ефекти могу бити у вези са локализацијом тумора и анатомијом околних органа. Новим терапијским модалитетима у највећем броју случајева могуће је превазићи анатомске разлике или аномалије (223). Фактори који условљавају интерфракцијске варијације огледају се у промени терапијске позиције која је условљена смањењем телесне масе, циљног волумена и променом положаја околних органа насталог због промене волумена, што се може превазићи применом IGRT (300). У току процеса планирања EBRT и брахитерапије идеално је користити MRI, обзиром да се овом методом анатомске равни могу боље дефинисати, зрачна поља успешније одредити, нежељени ефекти редуковати, као и побољшати толеранција на лечење (194). Планирање третмана у склопу IMRT или VMAT технике, у односу на 3D-CRT или 2D-RT, изискује знатно више времена, знања и техничких ресурса (217). IGRT укључује време као фактор од значаја током радиотерапије, као четврту димензију, чиме се обезбеђује адекватно озрачивање циљног волумена у одређеној фази респираторног циклуса. Овом методом могуће је редуковати дозу коју прима здраво ткиво у близини, док су тумор и околни лимфни нодуси изложени већој дози (223,300-302). IMRT и SBRT представљају високо софистициране методе, које изузетном прецизношћу уништавају ћелије примарног тумора или метастаза, уз максималну поштеду околног здравог ткива (303).

Потребно је посветити посебну пажњу болесницама које започињу лечење брахитерапијом, у смислу припреме и неге регије која се зрачи. Такође, мора се поштовати одговарајући режим исхране. Како би се смањила АРТ након брахитерапије, потребно је обезбедити адекватну едукацију особља, имплементирати савремене технике (3D брахитерапија), уз индивидуализацију третмана (положај апликатора, дозирање и начин фракционисања, са освртом на анатомску конфигурацију карлице, органа од ризика и целокупну конституцију болеснице). У погледу редукције токсичности, показано је да се апликовањем хидрогела обезбеђује добра сепарација рекума, екстраперитонеалног дела грлића материце и горњег дела вагине, уз адекватну фиксираност перитонеалног дела и изостанак дистензије. Ова чињеница од значаја је и код примене EBRT и брахитерапије (228). *Basu* и сарадници сматрају да је пласирање *hydroxypropyl methylcellulose* гела између вагине и ректума код оболелих од карцинома грлића, удружено са изостанком развоја како раних, тако и касних радијационих компликација на ректуму (303).

Резултати наше студије могу допринети бољем познавању мозаика редукције токсичности која настаје као последица примене CCRT третмана. Обзиром да се код свих болесница из групе „случајева“ испољило више од једног вида токсичности, наведени резултати иду у прилог чињеници да у овом домену постоје заједнички узрочници и потенцијатори АРТ или индивидуална предиспозиција за настанак АРТ. Резултати ове докторске дисертације могу бити од изузетног практичног значаја за онкологе у креирању стратегије за примену превентивних и правовремених корективних мера за спречавање настанка потенцијалних компликација у току CCRT третмана оболелих од карцинома грлића материце.

6. ЗАКЉУЧЦИ

- Примена АСЕ инхибитора, у уобичајеним односно индивидуално прилагођеним терапијским дозама, у току ССРТ третмана 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 ВМІ 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 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.

7. ПОПИС СКРАЋЕНИЦА

| | |
|--------------------------|--|
| HPV | хумани папилома вирус (<i>human papillomavirus</i>) |
| WHO | Светска здравствена организација (<i>World Health Organization</i>) |
| ДНК | дезоксирибонуклеинска киселина |
| pRb | ретинобластома (<i>retinoblastoma</i>) протеин |
| HIV | вирус хумане имунодефицијенције (<i>human immunodeficiency virus</i>) |
| CIN | цервикална интраепителна неоплазија (<i>cervical intraepithelial neoplasia</i>) |
| LSIL | сквамозна интраепителна лезија ниског градуса (<i>low-grade squamous intraepithelial lesions</i>) |
| ACOG | Амерички колеџ акушера и гинеколога (<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>) |
| ASC | атипија сквамозних ћелија (<i>atypical squamous cells</i>) |
| HSIL | сквамозна интраепителна лезија високог градуса (<i>high-grade squamous intraepithelial lesions</i>) |
| ASC-US | атипија сквамозних ћелија недефинисаног значаја (<i>atypical squamous cells undetermined significance</i>) |
| ASC-H | атипија сквамозних ћелија, не може се искључити интраепителна лезија високог градуса |
| ASCCP | Америчко удружење за колпоскопију и цервикалну патологију (<i>American Society of Colposcopy and Cervical Pathology</i>) |
| PCR | есеј за хибридизацију нуклеинских киселина (<i>polymerase chain reaction</i>) |
| LLETZ | дубока ексцизија велике петље зоне трансформације (<i>large loop excision of the transformation zone</i>) |
| SCCAg | сквамозни ћелијски карциномски антиген (<i>squamous cellular carcinoma antigen</i>) |
| CEA | карциномски антиген (<i>carcinoembryonic antigen</i>) |
| GTP | гуанозин три-фосфат (<i>guanosine triphosphate</i>) |
| SEPT9 | септин 9 |
| SETD3 | SET-домен протеина 3 (<i>SET domain protein 3</i>) |
| СТ | компјутеризована томографија (<i>computed tomography</i>) |
| MRI | магнетна резонанца (<i>magnetic resonance imaging</i>) |
| EBRT | транскутана радиотерапија (<i>external beam radiotherapy</i>) |
| DW | дифузијски коефицијент (<i>diffusion-weighted</i>) |
| ¹⁸ FDG-PET-CT | позитрон-емисиона компјутеризована томографија са флуорордеоксиглукозом (<i>positron emission tomography with fluorodeoxyglucose</i>) |
| NCCN | Национална заједничка мрежа за рак (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>) |
| PERCIST | PET критеријуми за одговор на терапију код солидних тумора (<i>PET response criteria in solid tumors</i>) |
| IECC | Интернационални критеријуми за класификацију аденокарцинома (<i>International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification</i>) |
| NOS | остали неспецифични типови (<i>not otherwise specified</i>) |

| | |
|----------------|--|
| TNM | Тумор-нодус-метастаза (<i>Tumor Nodus Metastasis</i>) |
| FIGO | Интернационална федерација за гинекологију и акушерство (<i>Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique</i>) |
| PFS | преживљавање до прогресије болести (<i>progression free survival</i>) |
| OS | укупно преживљавање (<i>overall survival</i>) |
| IFN- γ | интерферон γ (<i>interferon γ</i>) |
| IL | интерлеукин (<i>interleukin</i>) |
| MHC | главни хистокомпатибилни комплекс (<i>major histocompatibility complex</i>) |
| TILs | лимфоцити који инфилтришу тумор (<i>tumour infiltrating lymphocytes</i>) |
| Tregs | T регулаторни лимфоцити (<i>T regulatory cells</i>) |
| TGF- β 1 | трансформишући фактор раста β (<i>transforming growth factor - β1</i>) |
| VEGF | фактор раста васкуларног ендотела (<i>vascular endothelial growth factor</i>) |
| ANGPT2 | ангиопоетин-2 (<i>angiopoietin-2</i>) |
| FGFs | фактор раста фибробласта (<i>fibroblast growth factors</i>) |
| HIF-1 α | хипоксија индуцибилни фактор 1 α (<i>hypoxia-inducible factor-1α</i>) |
| miRNA | микро рибонуклеинска киселина (<i>micro ribonucleic acid</i>) |
| LDH | лактат-дехидрогеназа (<i>lactic dehydrogenase</i>) |
| SEER | Програм за преживљавање, епидемиологију и завршне резултате (<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>) |
| Gy | Греј (<i>Gray</i>) |
| 2D-RT | конвенционална 2D радиотерапија |
| 3D-CRT | 3D конформална радиотерапија (<i>3-dimensional conformal radiotherapy</i>) |
| IMRT | интензитетом модулисана радиотерапија (<i>intensity modulated radiation therapy</i>) |
| VMAT | волуметријски-модулисана лучна терапија (<i>volumetric modulated arc therapy</i>) |
| АП/ПА | антериорно/постериорно |
| IGRT | сликом-вођена радиотерапија (<i>image-guided radiotherapy</i>) |
| ICRU | Интернационална комисија за радијационе јединице и мерења (<i>International Commission on Radiation Units and Measurement</i>) |
| GTV | укупна запремина тумора (<i>gross target volume</i>) |
| CTV | клинички циљни волумен (<i>clinical target volume</i>) |
| PTV | планирани циљни волумен (<i>planning target volume</i>) |
| DVH | дозно-волумни хистограм (<i>dose-volume-histogram</i>) |
| EQD2 | биолошки ефективна доза према стандардном режиму фракционисања од 2 Gy дневно |
| LQ | Линеарно-квадратни модел (<i>linear-quadratic model</i>) |
| PIBS | тачка задње - доње границе симфизе (<i>posterior-inferior border of symphysis</i>) |
| ABS | Америчко друштво за брахитерапију (<i>American Brahitherapy Society</i>) |
| HDR | велика брзина дозе (<i>High Dose Rate</i>) |
| LDR | мала брзина дозе (<i>Low Dose Rate-</i>) |
| PDR | пулсна брзина дозе (<i>Pulsed Dose Rate</i>) |
| SBRT | стереотаксична радиотерапија (<i>stereotactic beam radiation therapy</i>) |
| HR-CTV | CTV високог ризика (<i>high risc</i>) |

| | |
|---------|---|
| IR-CTV | CTV средњег ризика (<i>intermediate risk</i>) |
| FDA | Америчка агенција за храну и лекове (<i>US Food and Drug Administration</i>) |
| EGFR | рецептор за епидермални фактор раста (<i>epidermal growth factor receptor</i>) |
| APT | акутна радијациона токсичност |
| RTOG | Онколошка група за радиотерапију (<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>) |
| CTCAE | Општи критеријуми за терминологију нежељених догађаја (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) |
| GOG | Гинеколошко онколошка група (<i>Gynecology Oncology Group</i>) |
| BMI | индекс телесне масе (<i>body mass index</i>) |
| ACE | ангиотензин-конвертујући ензим (<i>angiotensin-converting enzyme</i>) |
| CCRT | истовремена хемио и радиотерапија (<i>concurrent chemoradiotherapy</i>) |
| ECOG PS | скала Источне кооперативне онколошке групе за одређивање „перформанс статуса“ (<i>Eastern Cooperative Oncology Group scale Performans Status</i>) |
| VAS | Визуелно-аналогна скала (<i>Visual analog scale</i>) |
| OR | однос шанси (<i>Odds Ratio</i>) |
| CI | интервал поверења (<i>confidence interval</i>) |
| РААС | ренин-ангиотензин-алдостерон систем |
| AT1R | рецептори за ангиотензин-тип 1 (<i>angiotensin receptor type 1</i>) |
| NADPH | никотин аденин динуклеотид фосфат (<i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>) |
| МАРК/PI | митогеном-активирана протеин киназа/фостатидилинозитол киназа (<i>mitogen-activated protein kinase phosphatidylinositol-kinase</i>) |
| AT2R | рецептори за ангиотензин-тип 2 (<i>angiotensin receptor type 2</i>) |
| TBI | озрачивање целог тела (<i>total body irradiation</i>) |
| PBI | парцијално озрачивање тела (<i>partial body irradiation</i>) |

8. ЛИТЕРАТУРА

- 1) Milisavljević M, Karlica. *Klinička anatomija čoveka*. Zemun: Tipografik plus 2004;428-46.
- 2) Novikov SN, Krzhivitskii PI, Kanaev SV, Berlev IV, Kargopolova MV, Ibragimov Z, et al. Lymph flow guided irradiation of regional lymph nodes in patients with cervical cancer: Preliminary analysis of scintigraphic data. *Rep Pract Oncol Radiother* 2018;23(6):503-9.
- 3) Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Arechvo A, Persson J. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;145(2):256-61.
- 4) Cheng-Yen Lai J, Lai KJ, Yi-Yung Yu E, Hung ST, Chu CY, Wang KL. Sentinel lymphatic mapping among women with early-stage cervical cancer: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018;57(5):636-43.
- 5) Kraima AC, Derks M, Smit NN, Van Munsteren JC, Van der Velden J, Kenter GG, et al. Lymphatic drainage pathways from the cervix uteri: implications for radical hysterectomy? *Gynecol Oncol* 2014;132(1):107-13.
- 6) Howitt BE, Nucci MR. Mesonephric proliferations of the female genital tract. *Pathology* 2018;50(2):141-50.
- 7) Moncada-Madrado M, Rodríguez Valero C. Embryology, Uterus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020. (posećeno 18.08.2020.)
- 8) Vink J, Myers K. Cervical alterations in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;52:88-102.
- 9) Petrović S. *Ginekologija*. Beograd: Elit Medica 2004;386:573-86.
- 10) Gasparini R, Panatto D. Cervical cancer: from Hippocrates through Rigoni-Stern to zur Hausen. *Vaccine* 2009;27 Suppl 1:A4-5.
- 11) Al-Daraji WI, Smith JH. Infection and cervical neoplasia: facts and fiction. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;2(1):48-64.
- 12) Mak R, Van Renterghem L, Cuvelier C. Cervical smears and human papillomavirus typing in sex workers. *Sex Transm Infect* 2004;80:118-20.
- 13) Bayo S, Bosch FX, de Sanjosé S, Muñoz N, Combita AL, Coursaget P, et al. Risk factors of invasive cervical cancer in Mali. *Int J Epidemiol* 2002;31(1):202-9.
- 14) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in *CA Cancer J Clin* 2020;70(4):313]. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
- 15) Krusun S, Pesee M, Supakalin N, Thamronganantasakul K, Supaadirek C, Padoongcharoen P. Treatment interruption during concurrent chemoradiotherapy of uterine cervical cancer; analysis of factors and outcomes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(14):5653-7.
- 16) Shah R, Nwankwo C, Kwon Y, Corman SL. Economic and Humanistic Burden of Cervical Cancer in the United States: Results from a Nationally Representative Survey. *J Womens Health (Larchmt)* 2020;29(6):799-805.
- 17) Jiang X, Tang H, Chen T. Epidemiology of gynecologic cancers in China. *J Gynecol Oncol* 2018;29(1):e7.
- 18) Tax C, Abbink K, Rovers MM, Bekkers RLM, Zusterzeel PLM. Para-aortic lymphadenectomy in advanced stage cervical cancer, a protocol for comparing safety,

- feasibility and diagnostic accuracy of surgical staging versus PET-CT; PALDISC trial. *Pilot Feasibility Stud* 2018;4:27.
- 19) Bielska-Lasota M, Rossi S, Krzyżak M, Haelens A, Domenic A, De Angelis R, et al; EUROCARE-5 Working Group. Reasons for low cervical cancer survival in new accession European Union countries: a EUROCARE-5 study. *Arch Gynecol Obstet* 2020;301(2):591-602.
 - 20) Jeannot E, Viviano M, Follonier MC, Kaech C, Oberhauser N, Mpinga EK, et al. Human Papillomavirus Infection and Vaccination: Knowledge, Attitude and Perception among Undergraduate Men and Women Healthcare University Students in Switzerland. *Vaccines (Basel)* 2019;7(4):130.
 - 21) Patel H, Sherman SM, Pčolkina K, Strazdiņa K, Viberga I, Redman CW, et al. Barriers and motivators for uptake of cervical cancer prevention strategies in Eastern Europe: the perspective from Latvia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2019;28(3):107-11.
 - 22) Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Serbia. Summary Report 17 June 2019. (posećeno 11.08.2020.)
 - 23) Institute of Public Health of Serbia; Department for Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Cancer incidence and mortality in Serbia 2015; Serbia. 2018.
 - 24) Mahmoud O, Kilic S, Khan AJ, Beriwal S, Small W Jr. External beam techniques to boost cervical cancer when brachytherapy is not an option-theories and applications. *Ann Transl Med* 2017;5(10):207.
 - 25) La Vigne AW, Triedman SA, Randall TC, Trimble EL, Viswanathan AN. Cervical cancer in low and middle income countries: Addressing barriers to radiotherapy delivery. *Gynecol Oncol Rep* 2017;22:16-20.
 - 26) WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva: World Health Organization; 2013.
 - 27) Herbert A, Bergeron C, Wiener H, Schenck U, Klinkhamer P, Bulten J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. *Cytopathology* 2007;18(4):213-9.
 - 28) Kelly H, Mayaud P, Segondy M, Pant Pai N, Peeling RW. A systematic review and meta-analysis of studies evaluating the performance of point-of-care tests for human papillomavirus screening. *Sex Transm Infect* 2017;93(S4):S36-45.
 - 29) Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka grlića materice; 2013.
 - 30) Bosch FX, Robles C, Díaz M, Arbyn M, Baussano I, Clavel C, et al. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(2):119-32.
 - 31) Canfell K, Kim JJ, Brisson M, Keane A, Simms KT, Caruana M, et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet* 2020;395(10224):591-603.
 - 32) Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al; 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24(2):102-31.

- 33) American Cancer Society. Cervical cancer. Available to: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html> (posećeno 20.08.2020.)
- 34) de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141(4):664-70.
- 35) Chabeda A, Yanez RJR, Lamprecht R, Meyers AE, Rybicki EP, Hitzerth II. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. *Papillomavirus Res* 2017;5:46-58.
- 36) Faridi R, Zahra A, Khan K, Idrees M. Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. *Virol J* 2011;8:269.
- 37) Tsakmaklis A, Vehreschild M, Farowski F, Trommer M, Kohler C, Herter J, et al. Changes in the cervical microbiota of cervical cancer patients after primary radio-chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2020:ijgc-2019-000801.
- 38) Bashaw AA, Leggatt GR, Chandra J, Tuong ZK, Frazer IH. Modulation of antigen presenting cell functions during chronic HPV infection. *Papillomavirus Res* 2017;4:58-65.
- 39) Wilting SM, Steenbergen RDM. Molecular events leading to HPV-induced high grade neoplasia. *Papillomavirus Res* 2016;2:85-8.
- 40) Mapanga W, Singh E, Feresu SA, Girdler-Brown B. Treatment of pre- and confirmed cervical cancer in HIV-seropositive women from developing countries: a systematic review. *Syst Rev* 2020;9(1):79.
- 41) Itarat Y, Kietpeerakool C, Jampathong N, Chumworathayi B, Kleebkaow P, Aue-Aungkul A, et al. Sexual behavior and infection with cervical human papillomavirus types 16 and 18. *Int J Womens Health* 2019;11:489-94.
- 42) *Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice*. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2014.
- 43) Chen J, Gopala K, Akarsh PK, Struyf F, Rosillon D. Prevalence and Incidence of Human Papillomavirus (HPV) Infection Before and After Pregnancy: Pooled Analysis of the Control Arms of Efficacy Trials of HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine [published correction appears in *Open Forum Infect Dis* 2020;7(3):ofaa036]. *Open Forum Infect Dis* 2019;6(12):ofz486.
- 44) Koshiyama M, Nakagawa M, Ono A. The Preventive Effect of Dietary Antioxidants Against Cervical Cancer Versus the Promotive Effect of Tobacco Smoking. *Healthcare (Basel)* 2019;7(4):162.
- 45) Guo L, Zhu H, Lin C, Che J, Tian X, Han S, et al. Associations between antioxidant vitamins and the risk of invasive cervical cancer in Chinese women: A case-control study. *Sci Rep* 2015;5:13607.
- 46) Poorolajal J, Jenabi E. The association between BMI and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2016;25(3):232-8.
- 47) Chen W, Zheng R, Zuo T, Zeng H, Zhang S, He J. National cancer incidence and mortality in China, 2012. *Chin J Cancer Res* 2016;28(1):1-11.
- 48) Li H, Wu X, Cheng X. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2016;27(4):e43.
- 49) Mello V, Sundstrom RK. Cancer, Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). In: *Stat Pearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020. (posećeno 15.08.2020.)
- 50) Kalliala I, Athanasiou A, Veroniki AA, Salanti G, Efthimiou O, Raftis N, et al. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Ann Oncol* 2020;31(2):213-27.

- 51) Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghani S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18(12):1665-79.
- 52) Prigge ES, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M. Clinical relevance and implications of HPV-induced neoplasia in different anatomical locations. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2017;772:51-66.
- 53) Boyraz G, Basaran D, Salman MC, Ibrahimov A, Onder S, Akman O, et al. Histological Follow-Up in Patients with Atypical Glandular Cells on Pap Smears. *J Cytol* 2017;34(4):203-7.
- 54) Wang J, Andrae B, Sundström K, Ström P, Ploner A, Elfström KM, et al. Risk of invasive cervical cancer after atypical glandular cells in cervical screening: nationwide cohort study. *BMJ* 2016;352:i276.
- 55) Pradhan D, Li Z, Ocque R, Patadji S, Zhao C. Clinical significance of atypical glandular cells in Pap tests: An analysis of more than 3000 cases at a large academic women's center. *Cancer Cytopathol* 2016;124(8):589-95.
- 56) Srisomboon S, Tantipalakorn C, Charoenkwan K, Srisomboon J. Cervical Screening Results Leading to Detection of Adenocarcinoma in Situ of the Uterine Cervix. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20(2):377-82.
- 57) Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytol* 2017;61(4-5):359-72.
- 58) Stănculescu RV, Brătilă E, Bausic V, Vlădescu TC, Vasilescu F, Bausic A, et al. Review of the biotechnologies and tests used for precancerous cervical lesions diagnosis. *Rom J Morphol Embryol* 2017;58(1):7-14.
- 59) Hu SY, Zhang WH, Li SM, Li N, Huang MN, Pan QJ, et al. Pooled analysis on the necessity of random 4-quadrant cervical biopsies and endocervical curettage in women with positive screening but negative colposcopy. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(17):e6689.
- 60) Petry KU, Nieminen PJ, Leeson SC, Bergeron COMA, Redman CWE. 2017 update of the European Federation for Colposcopy (EFC) performance standards for the practice of colposcopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;224:137-41.
- 61) Khan MJ, Werner CL, Darragh TM, Guido RS, Mathews C, Moscicki AB, et al. ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21(4):223-9.
- 62) Liu AH, Walker J, Gage JC, Gold MA, Zuna R, Dunn ST, et al. Diagnosis of Cervical Precancers by Endocervical Curettage at Colposcopy of Women With Abnormal Cervical Cytology. *Obstet Gynecol* 2017;130(6):1218-25.
- 63) Wetcho T, Rattanaburi A, Kanjanapradit K. Quality of tissue from punch biopsy forceps vs. round loop electrode in colposcopically directed biopsy: a randomized controlled trial. *J Gynecol Oncol* 2018;29(4):e52.
- 64) Cooper DB, Menefee GW. Conization Of Cervix. In: *Stat Pearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020. (posećeno 28.07.2020.)
- 65) Kolben TM, Etzel LT, Bergauer F, Hagemann I, Hillemanns P, Repper M, et al. A randomized trial comparing limited-excision conisation to Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ) in cervical dysplasia patients. *J Gynecol Oncol* 2019;30(3):e42.
- 66) Lee SY, Chae DK, Lee SH, Lim Y, An J, Chae CH, et al. Efficient mutation screening for cervical cancers from circulating tumor DNA in blood. *BMC Cancer* 2020;20(1):694.

- 67) Tian J, Geng Y, Lv D, Li P, Cordova M, Liao Y, et al. Using plasma cell-free DNA to monitor the chemoradiotherapy course of cervical cancer. *Int J Cancer* 2019;145(9):2547-57.
- 68) Sabeena S, Kuriakose S, Damodaran B, Ravishankar N, Arunkumar G. Human papillomavirus (HPV) DNA detection in uterine cervix cancer after radiation indicating recurrence: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2020;31(2):e20.
- 69) Wang W, Liu X, Hou X, Lian X, Liu Z, Shen J, et al. Posttreatment squamous cell carcinoma antigen predicts treatment failure in patients with cervical squamous cell carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol* 2019;155(2):224-8.
- 70) Fu J, Wang W, Wang Y, Liu C, Wang P. The role of squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) in outcome prediction after concurrent chemoradiotherapy and treatment decisions for patients with cervical cancer. *Radiat Oncol* 2019;14(1):146.
- 71) Jiao X, Zhang S, Jiao J, Zhang T, Qu W, Muloye GM, et al. Promoter methylation of SEPT9 as a potential biomarker for early detection of cervical cancer and its overexpression predicts radioresistance. *Clin Epigenetics* 2019;11(1):120.
- 72) Li Q, Zhang Y, Jiang Q. SETD3 reduces KLC4 expression to improve the sensitization of cervical cancer cell to radiotherapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;516(3):619-25.
- 73) Fournier LS, Bats AS, Durdux C. Diffusion MRI: Technical principles and application to uterine cervical cancer. *Cancer Radiother* 2020;24(5):368-73.
- 74) Follen M, Levenback CF, Iyer RB, Grigsby PW, Boss EA, Delpassand ES, et al. Imaging in cervical cancer. *Cancer* 2003;98(9 Suppl):2028-38.
- 75) Dutta S, Nguyen NP, Vock J, Kerr C, Godinez J, Bose S, et al; International Geriatric Radiotherapy Group. Image-guided radiotherapy and brachytherapy for cervical cancer. *Front Oncol* 2015;5:64.
- 76) Liu B, Gao S, Li S. A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies. *Gynecol Obstet Invest* 2017;82(3):209-22.
- 77) Tsuruoka S, Kataoka M, Hamamoto Y, Tokumasu A, Uwatsu K, Kanzaki H, et al. Tumor growth patterns on magnetic resonance imaging and treatment outcomes in patients with locally advanced cervical cancer treated with definitive radiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2019;24(9):1119-28.
- 78) Bian H, Liu F, Chen S, Li G, Song Y, Sun M, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging evaluated the response to concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical cancer. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(46):e17943.
- 79) Kato H, Esaki K, Yamaguchi T, Tanaka H, Kajita K, Furui T, et al. Predicting Early Response to Chemoradiotherapy for Uterine Cervical Cancer Using Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging. *Magn Reson Med Sci* 2019;18(4):293-8.
- 80) Draghini L, Costantini S, Vicenzi L, Italiani M, Loreti F, Trippa F, et al. Positron emission tomography for staging locally advanced cervical cancer and assessing intensity modulated radiotherapy approach. *Radiol Med* 2019;124(9):819-25.
- 81) Lin AJ, Dehdashti F, Grigsby PW. Molecular Imaging for Radiotherapy Planning and Response Assessment for Cervical Cancer. *Semin Nucl Med* 2019;49(6):493-500.
- 82) Otter SJ, Chatterjee J, Stewart AJ, Michael A. The Role of Biomarkers for the Prediction of Response to Checkpoint Immunotherapy and the Rationale for the Use of

- Checkpoint Immunotherapy in Cervical Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019;31(12):834-43.
- 83) National Comprehensive Cancer Network- NCCN. Cervical Cancer. Version 2.2020- July 24,2020. Dostupno na: <https://www.nccn.org> (posećeno 24.07.2020.)
- 84) Kim YJ, Han S, Kim YS, Nam JH. Prognostic value of post-treatment ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in uterine cervical cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2019;30(5):e66.
- 85) Lax SF, Horn LC, Löning T. Kategorisierung der Tumoren der Cervix uteri: Neues in der WHO-Klassifikation 2014 [Categorization of uterine cervix tumors: What's new in the 2014 WHO classification]. *Pathologe* 2016;37(6):573-84.
- 86) Hodgson A, Park KJ, Djordjevic B, Howitt BE, Nucci MR, Oliva E, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification: Validation and Interobserver Reproducibility. *Am J Surg Pathol* 2019;43(1):75-83.
- 87) Turashvili G, Park KJ. Cervical Glandular Neoplasia: Classification and Staging. *Surg Pathol Clin* 2019;12(2):281-313.
- 88) Rais K, Egyir E, Rockson O, Ramdani A, Serji B, El Harroudi T. Les tumeurs neuroendocrines du col utérin: à propos d'un cas avec revue de la littérature [Neuroendocrine tumors of the cervix: case study and literature review]. *Pan Afr Med J* 2019;34:48.
- 89) Gupta PK, Lal P, Tiwari A. A case report of carcinoma of uterine cervix throwing heterochronous metastasis to the skin, spleen, and pancreas: the role of multimodality treatment approach. *J Egypt Natl Canc Inst* 2019;31(1):8.
- 90) Devine C, Viswanathan C, Faria S, Marcal L, Sagebiel TL. Imaging and Staging of Cervical Cancer. *Semin Ultrasound CT MR* 2019;40(4):280-6.
- 91) Tokunaga H, Shimada M, Ishikawa M, Yaegashi N. TNM classification of gynaecological malignant tumours, eighth edition: changes between the seventh and eighth editions. *Jpn J Clin Oncol* 2019;49(4):311-20.
- 92) Salvo G, Odetto D, Pareja R, Frumovitz M, Ramirez PT. Revised 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) cervical cancer staging: A review of gaps and questions that remain. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(6):873-8.
- 93) Liu X, Wang J, Hu K, Zhang F, Meng Q, Wang W, et al. Validation of the 2018 FIGO Staging System of Cervical Cancer for Stage III Patients with a Cohort from China. *Cancer Manag Res* 2020;12:1405-10.
- 94) Li P, Tan Y, Zhu LX, Zhou LN, Zeng P, Liu Q, et al. Prognostic value of HPV DNA status in cervical cancer before treatment: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(39):66352-9.
- 95) Okuma K, Yamashita H, Yokoyama T, Nakagawa K, Kawana K. Undetected human papillomavirus DNA and uterine cervical carcinoma: Association with cancer recurrence. *Strahlenther Onkol* 2016;192(1):55-62.
- 96) Tong SY, Lee YS, Park JS, Namkoong SE. Human papillomavirus genotype as a prognostic factor in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:1307-13.
- 97) Rodriguez-Carunchio L, Soveral I, Steenbergen RD, Torne A, Martinez S, Fuste P, et al. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *Bjog* 2015;122:119-27.
- 98) Uchiyama M, Iwasaka T, Matsuo N, Hachisuga T, Mori M, Sugimori H. Correlation between human papillomavirus positivity and p53 gene overexpression in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997;65(1):23-9.

- 99) Harima Y, Sawada S, Nagata K, Sougawa M, Ohnishi T. Human papilloma virus (HPV) DNA associated with prognosis of cervical cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(5):1345-51.
- 100) Riou G, Favre M, Jeannel D, Bourhis J, Le Doussal V, Orth G. Association between poor prognosis in early-stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA. *Lancet* 1990;335:1171-4.
- 101) Crook T, Vousden KH. Properties of p53 mutations detected in primary and secondary cervical cancers suggest mechanisms of metastasis and involvement of environmental carcinogens. *Embo j* 1992;11:3935-40.
- 102) Schwartz SM, Daling JR, Shera KA, Madeleine MM, McKnight B, Galloway DA, et al. Human papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2001;19(7):1906-15.
- 103) Hang D, Jia M, Ma H, Zhou J, Feng X, Lyu Z, et al. Independent prognostic role of human papillomavirus genotype in cervical cancer. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):391.
- 104) Ferdousi J, Nagai Y, Asato T, Hirakawa M, Inamine M, Kudaka W, et al. Impact of human papillomavirus genotype on response to treatment and survival in patients receiving radiotherapy for squamous cell carcinoma of the cervix. *Exp Ther Med* 2010;1(3):525-30.
- 105) Bachtary B, Obermair A, Dreier B, Birner P, Breitenecker G, Knocke TH, et al. Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer. *Int J Cancer* 2002;102(3):237-43.
- 106) Mehta AM, Mooij M, Branković I, Ouburg S, Morré SA, Jordanova ES. Cervical Carcinogenesis and Immune Response Gene Polymorphisms: A Review. *J Immunol Res* 2017;2017:8913860.
- 107) Qin Y, Ekmekcioglu S, Forget MA, Szekvolgyi L, Hwu P, Grimm EA, et al. Cervical Cancer Neoantigen Landscape and Immune Activity is Associated with Human Papillomavirus Master Regulators. *Front Immunol* 2017;8:689.
- 108) Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell* 2015;160(1-2):48-61.
- 109) Bosch FX, de Sanjosé S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers* 2007;23(4):213-27.
- 110) de Jong A, van Poelgeest MI, van der Hulst JM, Drijfhout JW, Fleuren GJ, Melief CJ, et al. Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4+ T-cell immunity against early antigens E2 and E6. *Cancer Res* 2004;64(15):5449-55.
- 111) Patel S, Chiplunkar S. Host immune responses to cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21(1):54-9.
- 112) de Boer MA, Jordanova ES, van Poelgeest MI, van den Akker BE, van der Burg SH, Kenter GG, et al. Circulating human papillomavirus type 16 specific T-cells are associated with HLA Class I expression on tumor cells, but not related to the amount of viral oncogene transcripts. *Int J Cancer* 2007;121(12):2711-5.
- 113) Ancuta E, Ancuța C, Zugun-Eloae F, Iordache C, Chirieac R, Carasevici E. Predictive value of cellular immune response in cervical cancer. *Rom J Morphol Embryol* 2009;50(4):651-5.
- 114) Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer* 2011;105(1):93-103.

- 115) Punt S, Houwing-Duistermaat JJ, Schulkens IA, Thijssen VL, Osse EM, de Kroon CD, et al. Correlations between immune response and vascularization qRT-PCR gene expression clusters in squamous cervical cancer. *Mol Cancer* 2015;14:71.
- 116) Kato T, Matsuda T, Ikeda Y, Park JH, Leisegang M, Yoshimura S, et al. Effective screening of T cells recognizing neoantigens and construction of T-cell receptor-engineered T cells. *Oncotarget* 2018;9(13):11009-19.
- 117) Roszik J, Haydu LE, Hess KR, Oba J, Joon AY, Siroy AE, et al. Novel algorithmic approach predicts tumor mutation load and correlates with immunotherapy clinical outcomes using a defined gene mutation set. *BMC Med* 2016;14(1):168.
- 118) Wright AA, Howitt BE, Myers AP, Dahlberg SE, Palescandolo E, Van Hummelen P, et al. Oncogenic mutations in cervical cancer: genomic differences between adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer* 2013;119(21):3776-83.
- 119) Alcocer-González JM, Berumen J, Taméz-Guerra R, Bermúdez-Morales V, Peralta-Zaragoza O, Hernández-Pando R, et al. In vivo expression of immunosuppressive cytokines in human papillomavirus-transformed cervical cancer cells. *Viral Immunol* 2006;19(3):481-91.
- 120) Sheu BC, Lin RH, Lien HC, Ho HN, Hsu SM, Huang SC. Predominant Th2/Tc2 polarity of tumor-infiltrating lymphocytes in human cervical cancer. *J Immunol* 2001;167(5):2972-8.
- 121) Bais AG, Beckmann I, Lindemans J, Ewing PC, Meijer CJ, Snijders PJ, et al. A shift to a peripheral Th2-type cytokine pattern during the carcinogenesis of cervical cancer becomes manifest in CIN III lesions. *J Clin Pathol* 2005;58(10):1096-100.
- 122) Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Madrid-González C, Burguete-García AI, Bermúdez-Morales VH, Peralta-Zaragoza O, et al. Role of IL-10 and TGF- β 1 in local immunosuppression in HPV-associated cervical neoplasia. *World J Clin Oncol* 2014;5(4):753-63.
- 123) Bermudez-Morales VH, Gutierrez LX, Alcocer-Gonzalez JM, Burguete A, Madrid-Marina V. Correlation between IL-10 gene expression and HPV infection in cervical cancer: a mechanism for immune response escape. *Cancer Invest* 2008;26(10):1037-43.
- 124) Griffioen AW, Damen CA, Blijham GH, Groenewegen G. Tumor angiogenesis is accompanied by a decreased inflammatory response of tumor-associated endothelium. *Blood* 1996;88(2):667-73.
- 125) Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011;473(7347):298-307.
- 126) Tjalma W, Van Marck E, Weyler J, Dirix L, Van Daele A, Goovaerts G, et al. Quantification and prognostic relevance of angiogenic parameters in invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 1998;78(2):170-4.
- 127) Zhang Y, Chen C, Zhang J. Effects and significance of formononetin on expression levels of HIF-1 α and VEGF in mouse cervical cancer tissue. *Oncol Lett* 2019;18(3):2248-53.
- 128) Meng F, Ou J, Liu J, Li X, Meng Y, Yan L, et al. MicroRNA-877 is downregulated in cervical cancer and directly targets MACC1 to inhibit cell proliferation and invasion. *Exp Ther Med* 2019;18(5):3650-8.
- 129) Xie F, Dong D, Du N, Guo L, Ni W, Yuan H, et al. An 8-gene signature predicts the prognosis of cervical cancer following radiotherapy. *Mol Med Rep* 2019;20(4):2990-3002.

- 130) Chen S, Tao M, Zhao L, Zhang X. The association between diabetes/hyperglycemia and the prognosis of cervical cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(40):e7981.
- 131) Yanazume S, Karakida N, Higashi R, Fukuda M, Togami S, Kamio M, et al. Tumor bleeding requiring intervention and the correlation with anemia in uterine cervical cancer for definitive radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48(10):892-9.
- 132) Lee S, Cho O, Chun M, Chang SJ, Kong TW, Lee EJ, et al. Association Between Radiation Tolerance of Lymphocytes and Clinical Outcomes in Cervical Cancer. *In Vivo* 2019;33(6):2191-8.
- 133) Wang H, Chen WM, Zhou YH, Shi JP, Huang YQ, Wang WJ. Combined PLT and NE to predict the prognosis of patients with locally advanced cervical cancer. *Sci Rep* 2020;10(1):11210.
- 134) Wang H, Wang MS, Zhou YH, Shi JP, Wang WJ. Prognostic Values of LDH and CRP in Cervical Cancer. *Onco Targets Ther* 2020;13:1255-63.
- 135) Hata M, Koike I, Miyagi E, Numazaki R, Asai-Sato M, Kaizu H, et al. Radiation therapy for stage IVA uterine cervical cancer: treatment outcomes including prognostic factors and risk of vesicovaginal and rectovaginal fistulas. *Oncotarget* 2017;8(68):112855-66.
- 136) Gupta S, Giridhar P, Sharma D, K P H, P K J, Rath GK. Can Chemotherapy be Integrated with Brachytherapy in Locally Advanced Carcinoma Cervix - A Proof of Principle Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20(9):2653-7.
- 137) Tian T, Gong X, Gao X, Li Y, Ju W, Ai Y. Comparison of survival outcomes of locally advanced cervical cancer by histopathological types in the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database: a propensity score matching study. *Infect Agent Cancer* 2020;15:33.
- 138) Kim H, Park W, Cho WK. Who can benefit from a lymph node boost in definitive chemoradiotherapy for node-positive cervical cancer: an evaluation of nodal failure in patients without nodal boost. *J Radiat Res* 2020;61(3):479-86.
- 139) Zhou Z, Li W, Zhang F, Hu K. The value of squamous cell carcinoma antigen (SCCa) to determine the lymph nodal metastasis in cervical cancer: A meta-analysis and literature review. *PLoS One* 2017;11;12(12):e0186165
- 140) Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991;67(11):2776-85
- 141) Matsuo K, Machida H, Mandelbaum RS, Konishi I, Mikami M. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol Oncol* 2019;152(1):87-93.
- 142) Ariga T, Toita T, Kasuya G, Nagai Y, Inamine M, Kudaka W, et al. External beam boost irradiation for clinically positive pelvic nodes in patients with uterine cervical cancer. *J Radiat Res* 2013;54(4):690-6.
- 143) Diaz A, Baade PD, Valery PC, Whop LJ, Moore SP, Cunningham J, et al. Comorbidity and cervical cancer survival of Indigenous and non-Indigenous Australian women: A semi-national registry-based cohort study (2003-2012). *PLoS One* 2018;13(5):e0196764.
- 144) Wang W, Hou X, Yan J, Shen J, Lian X, Sun S, et al. Outcome and toxicity of radical radiotherapy or concurrent Chemoradiotherapy for elderly cervical cancer women. *BMC Cancer* 2017;17(1):510.
- 145) Yang J, Tian G, Pan Z, Zhao F, Feng X, Liu Q, et al. Nomograms for predicting the survival rate for cervical cancer patients who undergo radiation therapy: a SEER analysis. *Future Oncol* 2019;15(26):3033-45.

- 146) Wang JQ, Wang T, Shi F, Yang YY, Su J, Chai YL, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Clinical Outcomes and Toxicity of Lobaplatin - Versus Cisplatin-Based Concurrent Chemotherapy Plus Radiotherapy and High-Dose-Rate Brachytherapy for FIGO Stage II and III Cervical Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(14):5957-61.
- 147) Mazeron R, Gilmore J, Dumas I, Champoudry J, Goulart J, Vanneste B, et al. Adaptive 3D image-guided brachytherapy: a strong argument in the debate on systematic radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer. *Oncologist* 2013;18(4):415-22.
- 148) Padilha CML, Araújo MLC Junior, Souza SAL. Cytopathologic evaluation of patients submitted to radiotherapy for uterine cervix cancer. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2017;63(4):379-85.
- 149) Lu J, Brady L, Luther W (Eds). *Decision making in radiation oncology*. Heidelberg: Springer; 2011.
- 150) Brady L, Combs S, Lu J. *Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy*. Heidelberg: Springer; 2015.
- 151) Mileusnić D, Durbaba M. *Radijaciona onkologija*. Beograd: Alta Nova; 2012.
- 152) Mileusnić D, Marošević, Durbaba M. *Radijaciona onkologija*. Banja Luka: Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci; 2020.
- 153) Wang W, Wang D, Liu X, Zhou Y, Ma J, Hou X, et al. Risk factors associated with Para-Aortic Lymph Node Failure after pelvic irradiation in patients with Cervical Cancer. *J Cancer* 2020;11(17):5099-105.
- 154) Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al; EMBRACE Collaborative Group. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;9:48-60.
- 155) Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S10-9.
- 156) Marjanovic D, Plesinac Karapandzic V, Stojanovic Rundic S, Tomasevic A, Saric M, Miskovic I, et al. Acute toxicity of postoperative intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for cervical cancer: The role of concomitant chemotherapy. *J BUON* 2019;24(6):2347-54.
- 157) Infusino E. Clinical utility of RapidArc™ radiotherapy technology. *Cancer Manag Res* 2015;7:345-56.
- 158) Rath GK, Sharma DN, Julka PK. ICRU report 38: has the radiation oncology community accepted it? *International commission on radiation units & measurements. Clin Oncol (RColl Radiol)* 2002;14(5):430-1.
- 159) Rivard M, Coursey B, DeWerd L, Hanson F, Huq SM, Ibbott G, et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Am Assoc Phys Med* 2004:633-69.
- 160) Tod M, Meredith W. Treatment of cancer of the cervix uteri-A revised "Manchester method". *Br J Radiol* 1953;26:252-7.
- 161) Wang J, Zhang KS, Wang T, Liu Z, Wang RH, Zhang FQ, et al. Vaginal dose of radical radiotherapy for cervical cancer in China: a multicenter study. *BMC Cancer* 2019;19(1):1219.
- 162) Schmid MP, Fokdal L, Westerveld H, Chargari C, Rohl L, Morice P, et al; GEC-ESTRO GYN Working Group. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC-ESTRO working group - ACROP: Target concept for image guided adaptive brachytherapy in primary vaginal cancer. *Radiother Oncol* 2020;145:36-44.

- 163) Westerveld H, Pötter R, Berger D, Dankulchai P, Dörr W, Sora MC, et al. Vaginal dose point reporting in cervical cancer patients treated with combined 2D/3D external beam radiotherapy and 2D/3D brachytherapy. *Radiother Oncol* 2013;107(1):99-105.
- 164) Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, Demanes DJ, Ga ney D, Hansen J, et al. American Brachytherapy Society. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11(1):47-52.
- 165) Chargari C, Deutsch E, Blanchard P, Gouy S, Martelli H, Guérin F, et al. Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2019;69(5):386-401.
- 166) Kissel M, Silva M, Lequesne J, Grellard JM, Loiseau C, Barraux V, et al. Impact of suboptimal tandem implantation on local control and complications in intracavitary brachytherapy for cervix cancer. *Brachytherapy* 2019;18(6):753-62.
- 167) Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazon R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in Retro EMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 2016;120(3):428-33.
- 168) Delgado D, Figueiredo A, Mendonça V, Jorge M, Abdulrehman M, de Pina MF. Results from chemoradiotherapy for squamous cell cervical cancer with or without intracavitary brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2019;11(5):417-22.
- 169) McNeil C. New standard of care for cervical cancer sets stage for next questions. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(6):500-1.
- 170) Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872-80.
- 171) Serkies K, Jassem J. Systemic therapy for cervical carcinoma - current status. *Chin J Cancer Res* 2018 ;30(2):209-21.
- 172) Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010(1):CD008285.
- 173) Xue R, Cai X, Xu H, Wu S, Huang H. The efficacy of concurrent weekly carboplatin with radiotherapy in the treatment of cervical cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2018;150(3):412-9.
- 174) Fu ZZ, Li K, Peng Y, Zheng Y, Cao LY, Zhang YJ, et al. Efficacy and toxicity of different concurrent chemoradiotherapy regimens in the treatment of advanced cervical cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(2):e5853.
- 175) Zhu J, Zhang Z, Bian D, Chen Q, Hu Q, Ji S, et al. Weekly versus triweekly cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma: An updated meta-analysis based on randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(1):e18663.
- 176) Zhang Y, Yang Z, Zhou Y, Pan J, Liu Y. Efficacy of concurrent single-agent chemotherapy using radiotherapy in patients with cervical cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(6):8661-73.
- 177) Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003;39(17):2470-86.
- 178) Shimoji Y, Nagai Y, Toita T, Ariga T, Heianna J, Nakasone T, et al. A Phase II Study of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Extended Field Concurrent

- Chemoradiotherapy for Para-aortic Lymph Node Positive Cervical Cancer. *Anticancer Res* 2020;40(6):3565-70.
- 179) Tripathi A, Rawat S. Comparative Study of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Definitive Chemoradiotherapy Versus Definitive Chemoradiotherapy Alone in Locally Advanced Carcinoma of Cervix. *J Obstet Gynaecol India* 2019;69(6):546-52.
- 180) de Azevedo CRAS, Thuler LCS, de Mello MJG, de Oliveira Lima JT, da Fonte ALF, et al. Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146(3):560-5.
- 181) Yan W, Si L, Ding Y, Qiu S, Zhang Q, Liu L. Neoadjuvant chemotherapy does not improve the prognosis and lymph node metastasis rate of locally advanced cervical squamous cell carcinoma: A retrospective cohort study in China. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(39):e17234.
- 182) De Felice F, Marchetti C, Fagotti A, Scambia G. Immunotherapy in cervical cancer: the advent of precision medicine. *Ann Transl Med* 2020;8(12):773.
- 183) Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2019;37(17):1470-8.
- 184) Zhang L, Zhao Y, Tu Q, Xue X, Zhu X, Zhao KN. The role of programmed cell death ligand-1/ programmed cell death-1 (PD-L1/PD-1) in HPV-induced cervical cancer and potential for their use in blockade therapy [published online ahead of print, 2020 Jan 27]. *Curr Med Chem* 2020;10.
- 185) Ma J, Cheng P, Chen X, Zhou C, Zheng W. Mining of prognosis-related genes in cervical squamous cell carcinoma immune microenvironment. *Peer J* 2020;8:e9627.
- 186) Benson R, Pathy S, Kumar L, Mathur S, Dadhwal V, Mohanti BK. Locally advanced cervical cancer - neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation and targeted therapy as maintenance: A phase II study. *J Cancer Res Ther* 2019;15(6):1359-64.
- 187) Cao Y, Deng L, Lian S, Jiang Y. Research on the efficacy of cisplatin and nimotuzumab combined with concurrent chemoradiotherapy on locally advanced cervical cancer. *J BUON* 2019;24(5):2013-9.
- 188) Hu G, Liu W, Mendelsohn J, Ellis LM, Radinsky R, Andreeff M, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and human papillomavirus E6/E7 proteins in cervical carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(17):1271-6.
- 189) Diaz-Miqueli A, Martinez GS. Nimotuzumab as a radiosensitizing agent in the treatment of high grade glioma: challenges and opportunities. *Onco Targets Ther* 2013;6:931-942.
- 190) Cohen AC, Roane BM, Leath CA 3rd. Novel Therapeutics for Recurrent Cervical Cancer: Moving Towards Personalized Therapy. *Drugs* 2020;80(3):217-27.
- 191) Chabeda A, Yanez RJR, Lamprecht R, Meyers AE, Rybicki EP, Hitzeroth II. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. *Papillomavirus Res* 2017;5:46-58.
- 192) NCT02853604. Study of ADXS11-001 in subjects with high risk locally advanced cervical cancer (AIM2CERV). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02853604>.
- 193) Halperin E, Wazer D, Perez C, Brady L. Perez and Brady's Principles and Practice of radiation oncology. Sixth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2013.
- 194) Sadalla JC, Andrade J, Genta MLND, Baracat EC. Cervical cancer: what's new. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2015;61(6):536-42.

- 195) Zhou J, Chen Q, Wu S, He Z, Sun J, Li F, et al. Lymph node ratio may predict the benefit of postoperative radiotherapy in node-positive cervical cancer. *Oncotarget* 2016;7(20):29420-8.
- 196) Liberman D, Mehus B, Elliott SP. Urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. *Transl Androl Urol* 2014;3(2):186-95.
- 197) Hernández-Moreno A, Vidal-Casariago A, Calleja-Fernández A, Kyriakos G, Villar-Taibo R, Urioste-Fondo A, et al. Chronic proctitis in patients undergoing pelvic radiotherapy: prevalence, risk factors and associated complications. *Nutr Hosp* 2015;32(5):2178-83.
- 198) Nori P, Kline-Quiroz C, Stubblefield MD. Cancer Rehabilitation: Acute and Chronic Issues, Nerve Injury, Radiation Sequelae, Surgical and Chemo-Related, Part 2. *Med Clin North Am* 2020;104(2):251-62.
- 199) Varghese SS, Ram TS, Pavamani SP, Thomas EM, Jeyaseelan V, Viswanathan PN. Concurrent chemo-irradiation with weekly cisplatin and paclitaxel in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of cervix: a phase II study. *J Cancer Res Ther* 2014;10(2):330-6.
- 200) Muecke R, Micke O, Schomburg L, Buentzel J, Glatzel M, Baaske D, et al. Impact of treatment planning target volumen (PTV) size on radiation induced diarrhoea following selenium supplementation in gynecologic radiation oncology - a subgroup analysis of a multicenter, phase III trial. *Radiat Oncol* 2013;8(1):72.
- 201) Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341-6.
- 202) National Cancer Institute, National Institutes of Health USD. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Revised Version 4.03 June. 2010.
- 203) Chinnachamy AN, Chopra S, Krishnatry R, Kannan S, Thomas B, Mahantshetty U, et al. Evaluation of interobserver and interscale agreement in assessing late bowel toxicity after pelvic radiation in patients with carcinoma of the cervix. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(5):508-14.
- 204) Kerns SL, Kundu S, Oh JH, Singhal SK, Janelins M, Travis LB, et al. The Prediction of Radiotherapy Toxicity Using Single Nucleotide Polymorphism-Based Models: A Step Toward Prevention. *Semin Radiat Oncol* 2015;25(4):281-91.
- 205) Kuku S, Fragkos C, Mc Cormack M, Forbes A. Radiation-induced bowel injury: the impact of radiotherapy on survivorship after treatment for gynaecological cancers. *Br J Cancer* 2013;109(6):1504-12.
- 206) Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer* 2006;6(9):702-13.
- 207) Kumaran A, Guruvare S, Sharan K, Rai L, Hebbar S. Chemoradiation related acute morbidity in carcinoma cervix and correlation with hematologic toxicity: a South Indian prospective study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(11):4483-6.
- 208) Gangopadhyay A, Das J, Nath P, Biswas J. Haemoglobin levels may predict toxicities in patients on pelvic chemoradiation for carcinoma of the cervix-experience of a regional cancer centre. *Ecancermedicallscience* 2014;8:431.
- 209) Roszak A, Wareńczak-Florczak Z, Bratos K, Milecki P. Incidence of radiation toxicity in cervical cancer and endometrial cancer patients treated with radiotherapy alone versus adjuvant radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2012;17(6):332-8.

- 210) Huscher A, Bignardi M, Magri E, Vitali E, Pasinetti N, Costa L, et al. Determinants of small bowel toxicity in postoperative pelvic irradiation for gynaecological malignancies. *Anticancer Res* 2009 29(11); 4821-6.
- 211) Beskow C, Agren-Cronqvist AK, Lewensohn R, Toma-Dasu I. Biological effective dose evaluation and assessment of rectal and bladder complications for cervical cancer treated with radiotherapy and surgery. *J Contemp Brachytherapy* 2012;4(4):205-12.
- 212) Tharavichtikul E, Meungwong P, Chitapanarux T, Chakrabandhu S, Klunklin P, Onchan W, et al. The association of rectal equivalent dose in 2 Gy fractions (EQD2) to late rectal toxicity in locally advanced cervical cancer patients who were evaluated by rectosigmoidoscopy in Faculty of Medicine, Chiang Mai University. *Radiat Oncol J* 2014;32(2):57-62.
- 213) Huang EY, Sung CC, Ko SF, Wang CJ, Yang KD. The different volume effects of small-bowel toxicity during pelvic irradiation between gynecologic patients with and without abdominal surgery: a prospective study with computed tomography-based dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):732-9.
- 214) Scaife JE, Barnett GC, Noble DJ, Jena R, Thomas SJ, West CM, et al. Exploiting biological and physical determinants of radiotherapy toxicity to individualize treatment. *Br J Radiol* 2015;88(1051):20150172.
- 215) Borges da Silva E, Brayner Cavalcanti M, Ferreira Da Silva CS, de Salazar E Fernandes T, Azevedo Melo J, Lucena L, et al. Micronucleus assay for predicting side effects of radiotherapy for cervical cancer. *Biotech Histochem* 2020:1-7.
- 216) Meng XY, Liao Y, Liu XP, Li S, Shi MJ, Zeng XT. Concurrent cisplatin-based chemoradiotherapy versus exclusive radiotherapy in high-risk cervical cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016;9:1875-88.
- 217) Ferrigno R, Santos A, Martins LC, Weltman E, Chen MJ, Sakuraba R, et al. Comparison of conformal and intensity modulated radiation therapy techniques for treatment of pelvic tumors. Analysis of acute toxicity. *Radiat Oncol* 2010;5:117.
- 218) Xu B, Guo Y, Chen Y, Lu H, Tang T, Yue Z, et al. Is the irradiated small bowel volume still a predictor for acute lower gastrointestinal toxicity during preoperative concurrent chemo-radiotherapy for rectal cancer when using intensity-modulated radiation therapy. *Radiat Oncol* 2015;10:257.
- 219) Marnitz S, Wlodarczyk W, Neumann O, Koehler C, Weihrauch M, Budach V, et al. Which technique for radiation is most beneficial for patients with locally advanced cervical cancer? Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon treatment, helical tomotherapy and volumetric arc therapy for primary radiation - an intraindividual comparison. *Radiat Oncol* 2015;10:91.
- 220) Chopra S, Dora T, Chinnachamy AN, Thomas B, Kannan S, Engineer R, 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(3):630-5.
- 221) Gupta M, Chopra S, Kunder S, Dheera A, Sampathirao D, Engineer R, et al. Early toxicity and treatment outcomes of extended field-intensity modulated radiotherapy for cervical cancer patients with para-aortic nodal metastasis. *Ecancermedalscience* 2019;13:957.
- 222) Gogineni E, Bloom B, Diaz Molina F, Villella J, Goenka A. Radiotherapy dose escalation on pelvic lymph node control in patients with cervical cancer [published online ahead of print, 2020 Jun 30]. *Int J Gynecol Cancer* 2020;ijgc-2020-001342.
- 223) Viswanathan AN, Lee LJ, Eswara JR, Horowitz NS, Konstantinopoulos PA, Mirabeau-Beale KL, et al. Complications of pelvic radiation in patients treated for gynecologic malignancies. *Cancer* 2014;120(24):3870-83.

- 224) Julie DA, Oh JH, Apte AP, Deasy JO, Tom A, Wu AJ, et al. Predictors of acute toxicities during definitive chemoradiation using intensity-modulated radiotherapy for anal squamous cell carcinoma. *Acta Oncol* 2016;55(2):208-16.
- 225) Chopra S, Krishnatry R, Dora T, Kannan S, Thomas B, Sonawone S, et al. Predictors of late bowel toxicity using three different methods of contouring in patients undergoing post-operative radiation for cervical cancer. *Br J Radiol* 2015;88(1055):20150054.
- 226) Yang TJ, Oh JH, Son CH, Apte A, Deasy JO, Wu A, et al. Predictors of acute gastrointestinal toxicity during pelvic chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2013 6(5-6):129-36.
- 227) Jereczek-Fossa BA, Badzio A, Jassem J. Factors determining acute normal tissue reactions during postoperative radiotherapy in endometrial cancer: analysis of 317 consecutive cases. *Radiother Oncol* 2003;68(1):33-9.
- 228) Marnitz S, Budach V, Weisser F, Burova E, Gebauer B, Vercellino FG, et al. Rectum separation in patients with cervical cancer for treatment planning in primary chemoradiation. *Radiat Oncol* 2012;7:109.
- 229) Dandapani SV, Zhang Y, Jennelle R, Lin YG. Radiation-Associated Toxicities in Obese Women with Endometrial Cancer: More Than Just BMI. *The Scientific World Journal* 2015:1-6.
- 230) Klopp AH, Moughan J, Portelance L, Miller BE, Salehpour MR, Hildebrandt E, et al. Hematologic toxicity in RTOG 0418: a phase 2 study of postoperative IMRT for gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(1):83-90.
- 231) Smits A, McGrane J, Lopes A, Kent E, Bekkers R, Massuger L, et al. Radiation - related toxicities and outcomes in endometrialcancer: are obese women at a disadvantage? *Int J Clin Oncol* 2017;22(5):945-53.
- 232) Singh D, Latha H, Kapoor A, Mayilvaganan A, Jakhar SL, Kumar HS. Necessity of CT-MRI based treatment planning for cervical tumors with retroverted uterus: A case report with review of literature. *J Cancer Res Ther* 2015;11(3):662.
- 233) Huang J, Gu F, Ji T, Zhao J, Li G. Pelvic bone marrow sparing intensity modulated radiotherapy reduces the incidence of the hematologic toxicity of patients with cervical cancer receiving concurrent chemoradiotherapy: a single-center prospective randomized controlled trial. *Radiat Oncol* 2020;15(1):180.
- 234) Chakraborty S, Geetha M, Dessai S, Patil VM. How well do elderly patients with cervical cancer tolerate definitive radiochemotherapy using Rapid Arc? Results from an institutional audit comparing elderly versus younger patients. *Ecancermedalscience* 2014;8:484.
- 235) Yan K, Ramirez E, Xie XJ, Gu X, Xi Y, Albuquerque K. Predicting severe hematologic toxicity from extended-field chemoradiation of para-aortic nodal metastases from cervical cancer. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(1):13-9.
- 236) Chang Y, Yang ZY, Li GL, Li Q, Yang Q, Fan JQ, et al. Correlations Between Radiation Dose in Bone Marrow and Hematological Toxicity in Patients With Cervical Cancer: A Comparison of 3DCRT, IMRT, and Rapid ARC. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(4):770-6.
- 237) Cihoric N, Tsikkinis A, Vlaskou Badra E, Glatzer M, Novak U, Scherz A, Shelan M, Soldatovic I, Yojena CKK, Aebersold DM, Lössl K. Highly conformal combined radiotherapy with cisplatin and gemcitabine for treatment of loco-regionally advanced cervical cancer - a retrospective study. *Radiat Oncol* 2017;12(1):202.
- 238) Sagae S, Monk BJ, Pujade-Lauraine E, Gaffney DK, Narayan K, Ryu SY, et al; Gynecologic Cancer Inter Group Cervix Cancer brainstorming day. *Advances and*

- Concepts in Cervical Cancer Trials: A Road Map for the Future. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(1):199-207.
- 239) Jonsson OE, Bjermer L, Denekamp J, Grankvist K, Henriksson R. Perivascular cell protection in vivo and increased cell survival in vitro by the antihypertensive agent carvedilol following radiation. *Eur J Cancer* 1999;35(8):1268-73.
- 240) Albrecht H, Yang HY, Kiuru M, Maksareekul S, Durbin -Johnson B, Wong MS, et al. The Beta 2 adrenergic receptor antagonist timolol improves healing of combined burn and radiation wounds. *Radiat Res* 2018;189(4):441-5.
- 241) Barshishat - Kupper M, Mungunsukh O, Tipton AJ, Mc Cart EA, Panganiban RA, Davis TA, et al. Captopril modulates hypoxia - inducible factors and erythropoietin responses in a murine model of total body irradiation. *Exp Hematol* 2011;39(3):293-304.
- 242) Day RM, Davis TA, Barshishat - Kupper M, Mc Cart EA, Tipton AJ, Landauer MR. Enhanced hematopoietic protection from radiation by the combination of genistein and captopril. *Int Immunopharmacol* 2013;15(2):348-56.
- 243) Davis TA, Landauer MR, Mog SR, Barshishat - Kupper M, Zins SR, Amare MF, et al. Timing of captopril administration determines radiation protection or radiation sensitization in a murine model of total body irradiation. *Exp Hematol* 2010;38(4):270-81.
- 244) Cohen EP, Fish BL, Moulder JE. Clinically relevant doses of enalapril mitigate multiple organ radiation injury. *Radiat Res* 2016;185(3):313-8.
- 245) Clausi MG, Stessin AM, Tsirka SE, Ryu S. Mitigation of radiation myelopathy and reduction of microglial infiltration by Ramipril, ACE inhibitor. *Spinal Cord* 2018;56(8):733-40.
- 246) Rombouts AJ, Hugen N, Verhoeven RH, Kuiper JG, Poortmans PM, de Wilt JH, et al. Is preoperative chemoradiation in rectal cancer patients modulated by ACE inhibitors? Results from the Dutch Cancer Registry. *Radiother Oncol* 2019;138:86-92.
- 247) Wedlake LJ, Silia F, Benton B, Lalji A, Thomas K, Dearnaley DP, et al. Evaluating the efficacy of statins and ACE-inhibitors in reducing gastrointestinal toxicity in patients receiving radiotherapy for pelvic malignancies. *Eur J Cancer* 2012;48(14):2117-24.
- 248) Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):107-8.
- 249) Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C, et al. Cervical cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow - up. *Ann Oncol* vii2 2012;23(Suppl 7):7-32.
- 250) Gnep K, Mazon R. Radiotherapy for cervix carcinomas: clinical target volume delineation. *Cancer Radiother* 2013;17(5-6):486-92.
- 251) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mac Kenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
- 252) INSTITUTE, N. C. Cervical Cancer Treatment (PDQ®) Bethesda, MD: National Cancer Institute 2017. [Google Scholar] (posećeno 02.09.2020.)
- 253) Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2012;120(5):1222-38.
- 254) Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin* 2016;66(4):337-50.
- 255) In Choi J, Chang HK, Lee DW, Lee KH, Park JS, Lee HN. Does diabetes mellitus have an impact on the prognosis for patients with cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2015;139(2):319-23.

- 256) Laan JJ, van Lonkhuijzen LRCW, van Os RM, Tytgat KM, Dávila Fajardo R, Pieters BR, et al. Socioeconomic status as an independent risk factor for severe late bowel toxicity after primary radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2017;147(3):684-9.
- 257) Rubinsak LA, Kang L, Fields EC, Carter JS, McGuire WP, Temkin SM. Treatment-Related Radiation Toxicity Among Cervical Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(7):1387-93.
- 258) Tagawa Y, Hiramatsu N, Kasai A, Hayakawa K, Okamura M, Yao J, et al. Induction of apoptosis by cigarette smoke via ROS-dependent endoplasmic reticulum stress and CCAAT/enhancer-binding protein-homologous protein (CHOP). *Free Radic Biol Med* 2008;45(1):50-9.
- 259) Milic J, Glisic M, Voortman T, Borba LP, Asllanaj E, Rojas LZ, et al. Menopause, ageing, and alcohol use disorders in women. *Maturitas* 2018;111:100-9.
- 260) Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(5):1275-88.
- 261) Zakariaee R, Hamarneh G, Brown CJ, Gaudet M, Aquino-Parsons C, Spadinger I. Association of bladder dose with late urinary side effects in cervical cancer high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2017;16(6):1175-83.
- 262) Siavashpour Z, Aghamiri MR, Jaberi R, ZareAkha N, Manshadi HRD, Kirisits C, et al. A comparison of organs at risk doses in GYN intracavitary brachytherapy for different tandem lengths and bladder volumes. *J Appl Clin Med Phys* 2016;17(3):5-13.
- 263) Zaki M, Dominello M, Morris R, Miller S. Factors Predictive of Protracted Course of Radiation Therapy in Patients Treated with Definitive Chemoradiation for Cervical Cancer. *Cureus* 2016;8(4):e558.
- 264) Pathy S, Kumar L, Pandey RM, Upadhyay A, Roy S, Dadhwal V, et al. Impact of Treatment Time on Chemoradiotherapy in Locally Advanced Cervical Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(12):5075-9.
- 265) Izmajłowicz B, Rusiecka M, Sztuder A, Stępień M, Ignatowicz-Pacyna A, Słocka-Romaniuk B, et al. Tolerance of combined radiochemotherapy in cervical cancer patients. *Adv Clin Exp Med* 2017;26(4):587-94.
- 266) Escande A, Khettab M, Bockel S, Dumas I, Schernberg A, Gouy S, et al. Interaction between the Number of Chemotherapy Cycles and Brachytherapy Dose/Volume Parameters in Locally Advanced Cervical Cancer Patients. *J Clin Med* 2020;9(6):1653.
- 267) Galfetti E, Cerutti A, Ghielmini M, Zucca E, Wannesson L. Risk factors for renal toxicity after inpatient cisplatin administration. *BMC Pharmacol Toxicol* 2020;21(1):19.
- 268) Razzaghdoust A, Mozdarani H, Mofid B. Famotidine as a radioprotector for rectal mucosa in prostate cancer patients treated with radiotherapy: phase I/II randomized placebo-controlled trial. *Strahlenther Onkol* 2014;190(8):739-44.
- 269) Jiang DW, Wang QR, Shen XR, He Y, Qian TT, Liu Q, et al. Radioprotective effects of cimetidine on rats irradiated by long-term, low-dose-rate neutrons and (60) Co γ -rays. *Mil Med Res* 2017;4:7.
- 270) Cheki M, Shirazi A, Mahmoudzadeh A, Bazzaz JT, Hosseinimehr SJ. The radioprotective effect of metformin against cytotoxicity and genotoxicity induced by ionizing radiation in cultured human blood lymphocytes. *Mutat Res* 2016;809:24-32.
- 271) Citrin D, Cotrim AP, Hyodo F, Baum BJ, Krishna MC, Mitchell JB. Radioprotectors and mitigators of radiation-induced normal tissue injury. *Oncologist* 2010;15(4):360-71.

- 272) Radin DP, Krebs A, Maqsdulu A, Patel P. Our ACE in the HOLE: Justifying the Use of Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors as Adjuvants to Standard Chemotherapy. *Anticancer Res* 2018;38(1):45-9.
- 273) Harder EM, Park HS, Nath SK, Mancini BR, Decker RH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors decrease the risk of radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2015;5(6):e643-9.
- 274) Johnke RM, Sattler JA, Allison RR. Radioprotective agents for radiation therapy: future trends. *Future Oncol* 2014;10(15):2345-57.
- 275) Rasha F, Ramalingam L, Gollahon L, Rahman RL, Rahman SM, Menikdiwela K, et al. Mechanisms linking the renin - angio tensin system, obesity, and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2019;26(12):R653-72.
- 276) Sharma AM. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? *Hypertension* 2004;44 (1):12-9.
- 277) Bernstein KE, Ong FS, Blackwell WL, Shah KH, Giani JF, Gonzalez - Villalobos RA, et al. A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin - converting enzyme. *Pharmacol Rev* 2012;65(1):1-46.
- 278) Barshishat-Kupper M, Mungunsukh O, Tipton AJ, McCart EA, Panganiban RA, Davis TA, et al. Captopril modulates hypoxia-inducible factors and erythropoietin responses in a murine model of total body irradiation. *Exp Hematol* 2011;39(3):293-304.
- 279) McCart EA, Lee YH, Jha J, Mungunsukh O, Rittase WB, Summers TA Jr, Muir J, Day RM. Delayed Captopril Administration Mitigates Hematopoietic Injury in a Murine Model of Total Body Irradiation. *Sci Rep* 2019;9(1):2198.
- 280) Strulov Shachar S, Williams GR. The Obesity Paradox in Cancer-Moving Beyond BMI. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(1):13-6.
- 281) Pichon B, Thureau S, Delpon G, Barillot I, Mahé MA. Obesity and radiation: technical difficulties, toxicity and efficacy. *Cancer Radiother* 2013;17(5-6):543-8.
- 282) Castro-Eguiluz D, Leyva-Islas JA, Luvian-Morales J, Martínez-Roque V, Sánchez-López M, Trejo-Durán G, et al. Nutrient Recommendations for Cancer Patients Treated with Pelvic Radiotherapy, with or without Comorbidities. *Rev Invest Clin* 2018;70(3):130-5.
- 283) Bosque MÁ, Cervantes-Bonilla MÁ, Palacios-Saucedo GDC. Clinical and dosimetric factors associated with the development of hematologic toxicity in locally advanced cervical cancer treated with chemotherapy and 3D conformal radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2018;23(5):392-7.
- 284) Choi Y, Ahn KJ, Park SK, Cho H, Lee JY. Adverse effect of excess body weight on survival in cervical cancer patients after surgery and radiotherapy. *Radiat Oncol J* 2017;35(1):48-54.
- 285) Lee J, Chang CL, Lin JB, Wu MH, Sun FJ, Wu CJ, et al. The Effect of Body Mass Index and Weight Change on Late Gastrointestinal Toxicity in Locally Advanced Cervical Cancer Treated With Intensity-modulated Radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(7):1377-86.
- 286) Chatterjee D, Roy S, Hazra A, Dasgupta P, Ganguly S, Das AK. Variation of adverse drug reaction profile of platinum-based chemotherapy with body mass index in patients with solid tumors: an observational study. *Indian J Pharmacol* 2014;46(2):222-4.
- 287) Benedetto C, Salvagno F, Canuto EM, Gennarelli G. Obesity and female malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29(4):528-40.
- 288) Boyle JM, Craciunescu O, Steffey B, Cai J, Chino J. Body mass index, dose to organs at risk during vaginal brachytherapy, and the role of three-dimensional CT-based treatment planning. *Brachytherapy* 2014;13(4):332-6.

- 289) Lim J, Durbin-Johnson B, Valicenti R, Mathai M, Stern RL, Mayadev J. The impact of body mass index on rectal dose in locally advanced cervical cancer treated with high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2013;12(6):550-4.
- 290) Cheng M, Gunderman RB. Is obesity a disease? The evolving concepts, cancer paradox and association with improved cancer immunotherapy efficacy. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2020;9(2):247-9.
- 291) Dominello MM, Nalichowski A, Paximadis P, Kaufman I, Mc Spadden E, Joiner M, et al. Limitations of the bowel bag contouring technique in the definitive treatment of cervical cancer. *Pract Radiat Oncol* 2014;4(1):e15-20.
- 292) Shahbazian H, Birgani MJT, Bagheri A, Arvandi S, Razmjoo S, Ghadamgahi P, et al. Evaluation of rectal volume correlation with dosimetric parameters during optimized intracavitary high-dose-rate brachytherapy in cervical cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2020;12(2):201-6.
- 293) Maemoto H, Toita T, Ariga T, Heianna J, Yamashiro T, Murayama S. Predictive factors of uterine movement during definitive radiotherapy for cervical cancer. *J Radiat Res* 2017;58(3):397-404.
- 294) Dutta S, Dewan A, Mitra S, Sharma MK, Aggarwal S, Barik S, et al. Dosimetric impact of variable bladder filling on IMRT planning for locally advanced carcinoma cervix. *J Egypt Natl Canc Inst* 2020;32(1):31.
- 295) Shi D, Zhao Z, He M, Zhao H, Cheng G. Effect of bladder volume change on normal tissue doses in 3D conformal brachytherapy for cervical cancer. *Chin J Radiat Oncol* 2015;24(2):159-62.
- 296) Bandanatham S, Gururajachar JM, Somashekar MK. Compliance with bladder protocol during concurrent chemoradiation for cancer of the cervix and its impact on enteritis: A prospective observational study. *Rep Pract Oncol Radiother* 2018;23(2):69-74.
- 297) Patel RB, Gururajachar JM, Revathy T. Implications of bladder volume on target coverage and dose to critical structures during high dose rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer: A dosimetric study. *J Cancer Res Ther* 2019;15(6):1207-11.
- 298) Ma S, Zhang T, Jiang L, Qin W, Lu K, Zhang Y, et al. Impact of bladder volume on treatment planning and clinical outcomes of radiotherapy for patients with cervical cancer. *Cancer Manag Res* 2019;11:7171-81.
- 299) Eminowicz G, Motlib J, Khan S, Perna C, Mc Cormack M. Pelvic Organ Motion during Radiotherapy for Cervical Cancer: Understanding Patterns and Recommended Patient Preparation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016;28(9):e85-e91.
- 300) Narayan K, van Dyk S, Bernshaw D, Khaw P, Mileshekin L, Kondalsamy-Chennakesavan S. Ultrasound guided conformal brachytherapy of cervix cancer: survival, patterns of failure, and late complications. *J Gynecol Oncol* 2014;25(3):206-13.
- 301) Xin S. Setup errors in cone-beam computed tomography and their effects on acute radiation toxicity in cervical cancer radiotherapy. *Genet Mol Res* 2015;14(3):10937-43.
- 302) Orecchia R, Surgo A, Muto M, Ferrari A, Piperno G, Gerardi MA, et al. VERO[®] radiotherapy for low burden cancer: 789 patients with 957 lesions. *Ecancermedicallscience* 2016;10:677.
- 303) Basu S, Manir KS, Basu A, Ghosh K. Rectal separation using hydroxypropyl methylcellulose in intracavitary brachytherapy of cervical cancer: an innovative approach. *J Contemp Brachytherapy* 2016;8(5):399-403.

9. БИОГРАФИЈА

Марија Живковић Радојевић рођена је 06.04.1987. године у Крушевцу. Студије медицине завршила је 2014. године са просечном оценом 9,56 на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. У току школске 2013/14. године била је стипендиста Фонда за младе таленте Министарства за омладину и спорт, које је стипендирало 800 најбољих студената завршних година студија. Докторске академске студије уписала је школске 2014/15. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје 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.

Укључена је у научно-истраживачки рад у Центру за онкологију и радиологију, Клиничког центра у Крагујевцу. Учествовала је као предавач на домаћим и међународним конгресима. Била је ангажована је у студији *AIM2CERV: Global Randomized Double blinded, Placebo-controlled, Phase 3 Study of ADXS11-001 Administered Following Chemoradiation as Adjuvant Treatment for High Risk Locally Advanced Cervical Cancer*. 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“. Аутор и је и коаутор бројних научних и стручних радова публикованим у домаћим и међународним часописима.

10. БИБЛИОГРАФИЈА

- 1) **Živkovic 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.
- 2) **Živković Radojević M**, Plesinac Karapandžić V, Tomašević A, Milosavljević N, Folić M. Acute radiation toxicity during and after concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Racionalna terapija* 2018;10(2):43-51.
- 3) Folic MM, Djordjevic Z, Folic N, **Živkovic Radojevic M**, Jankovic SM. Epidemiology and risk factors for healthcare-associated infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chemother* 2020:1-8.
- 4) Popovic V, Milosavljevic N, **Živkovic 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.
- 5) **Živković Radojević M**, Folić M, Janković S. The questionnaire for assessment fear of radiotherapy in oncology patients. *Ser J Exp Clin Res* 2017; 1-1.
- 6) **Živković Radojević M**. Savremeni stavovi u postoperativnoj terapiji karcinoma dojke. *Med čas* 2017;51(Suplement 1).
- 7) Jankovic SM, Antonijevic GV, Vasic IR, **Živkovic-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.
- 8) Marković M, Jovanović D, Todorović Ž, **Živković Radojević M**, Dagović A, Mitrović S, Petrović M, Nešić J. Primary small cell carcinoma of lung with metachronous breast metastasis. *Ser J Exp Clin Res* 2017; 18(3): 263-7.
- 9) Marković M, Petrović M, **Živković Radojević M**, Dagović A, Jurišić V. Radiology and CT findings in patients with simultaneous occurrence of tuberculosis and lung cancer. *Radiations and applications* 2017;2(2):145-7.
- 10) **Radojević Živković M**, Marković M, Dagović A. Uticaj cisplatina na funkciju bubrega: mehanizmi dejstva, dijagnostika i strategija za prevenciju. *MD Medical Data* 2016;8(4): 223-8.
- 11) **Živković Radojević M**, Opančina V, Janković S. Učestalost glavobolja kod onkoloških pacijenata koji se podvrgavaju radioterapiji. *Timočki Medicinski Glasnik* 2016;41(4):270-5.
- 12) Petrović D, Srećković M, Nikolić T, **Živković Radojević M**, Miloradović V. Renovascular hypertension: Clinical features, differential diagnoses and basic principles of treatment. *Ser J Exp Clin Res* 2016; 17(3): 251-6.
- 13) Jaćović S, **Živković Radojević M**, Petrović D. Secondary hypertension: differential diagnosis and basic principles of treatment. *Ser J Exp Clin Res* 2016;18(3): 349-56.
- 14) Nedović N, **Živković Radojević M**, Milosavljević N, Vojinović R, Nedović J. Klinički značaj i MDCT angiografski prikaz mezenterijalne kolateralne cirkulacije kolona. *Medicinski časopis* 2017;51(2):46-51.
- 15) Janković S, Antonijević G, Mirković S, Raspopović M, Radoičić Lj, Putnik S, **Živković Radojević M**, Vasić I, Nikolić B, Stanojević S, Teofilov S, Tomašević T, Opančina V. Surgical fear questionnaire (SFQ) - Serbian cultural adaptation. *Vojnosanitetski pregled* 2020 OnLine-First Issue 00: 2-2.

- 16) Đorđević Z, Opančina V, **Živković Radojević M**, Protrka Z, Savić D, Rajković G, Ristić D, Janković S. Risk factors for nosocomial infections in mechanically ventilated neonates at intensive care units. *Racionalna terapija* 2018;10(2):9-16.
- 17) Opančina V, **Živković Radojević M**, Janković S. Glavobolje kod pacijenata koji se podvrgavaju opštoj anesteziji. *Med Čas (Krag)/ Med J (Krag)* 2016;50(1): 7-11.

11. ПРИЛОЗИ

11.1. Прилог А

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Марија Живковић Радојевић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

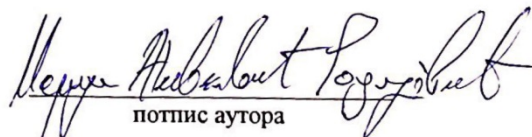
Фактори ризика за настанак акутне токсичности код оболелих од карцинома грлића

која је одбрањена на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу _____, 9.10.2020. године,


потпис аутора

11.1. Прилог Б

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу _____, 9.10.2020. године,


потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>

Образац 2

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Марија Живковић Радојевић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Фактори ризика за настанак акутне токсичности код оболелих од
карцинома грлића

која је одбрањена на _____

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.