



Лекарски стаж обавила је у Дому здравља Крагујевац и Клиничком центру Крагујевац. 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 на истом одељењу засновала радни однос на неодређено време. Специјализацију из Радијационе онкологије уписала је у априлу 2017. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

Говори енглески језик, док за основну комуникацију користи и италијански језик. Поседује знање из различитих области рада на персоналним рачунарима. У оквиру пројеката Центра за каријерно вођење и саветовање Министарства за омладину и спорт била је активни учесник бројних курсева са тематиком планирања и управљања пројектима. Завршила је курс под називом „Обука за рад са затвореним изворима и оспособљавање за спровођење мера заштите од јонизујућих зрачења у радиотерапији“ на Институту за нуклеарне науке „Винча“ у Београду.

## **2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе**

**Наслов:** “Фактори ризика за настанак акутне токсичности код оболелих од карцинома грлића материце лечених истовременом хемио и радиотерапијом“

**Предмет:** Испитивање потенцијалних предиктора за настанак акутне радијационе токсичности (АРТ) код оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце, као и утврђивање адекватних предлога превентивних и правовремених корективних мера за спречавање настанка потенцијалних компликација.

### **Хипотезе:**

- Постоји значајна повезаност између чинилаца условљених индивидуалним карактеристикама болесница, навикама, као и одређених релеватних лабораторијских маркера и развоја АРТ код оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце.
- На настанак АРТ код оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце сигнификатно утичу одређени фактори удружени са применом радиотерапијске технике, али и приступом радиотерапеута који одређује процедуру.
- Постоји значајан утицај чинилаца везаних за претходно или симултано примењене терапијске модалитете на развој АРТ код оболелих од локално одмаклог карцинома на грлића материце.
- Болеснице којима је ординирана већа доза цисплатина одликују се учесталијом појавом манифестација АРТ.
- Болеснице са нижим индексом телесне масе имају већу инциденцију АРТ.
- Болеснице које се одликују плjosнатом карлицом и мањим обимом у пределу струка и спиналних бодљи под већим су ризиком за развој АРТ.

### 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, др Марија Живковић Радојевић објавила је рад у коме је први аутор у часопису категорије M51 који се публикује на једном од водећих светских језика, чиме је испунила услов за пријаву теме докторске дисертације:

- **Živković Radojević M**, Folić M, Janković S. A questionnaire for assessing fear of radiotherapy in oncology patients. Ser J Exp Clin Res 2017. DOI:10.1515/SJECR-2017-0033. **M51**

### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Раст преваленце карцинома грлића материце представља глобалан и веома 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 трећем месту у погледу учесталости тумора код припадница женског пола. Локално одмакли карцином грлића материце, на основу класификације Међународне федерације за гинекологију и акушерство (фра. *Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*, FIGO), класификује се од IIb до IVa стадијума. Златни стандард у погледу лечења поменутог здравственог проблема базиран је на примени истовремене хемио и транскутане радиотерапије, уз интракавитарну високо-дозну (енг. *high-dose-rate*, HDR) брахитерапију. Обзиром да у терапијском погледу грлић материце добро толерише високе радијационе дозе, и до 53% болесница се подвргава радиотерапији током првих 6 месеци од тренутка постављања дијагнозе. Циљ примене поменутог терапијског приступа базира се на локалном дејству на малигне ћелије, уз максималну „поштеду“ околног, здравог ткива, што је од великог значаја обзиром да радијација оштећује ДНК, ћелијску мембрану, митохондрије, васкуларну потку ткива односно индукује апоптозу и стварање токсичних продуката кисеоника.

Узимајући у обзир чињеницу да се ефекти радијације испољавају како на малигним, тако, ипак и на здравим ћелијама, примена зрачне терапије узрокује настанак акутне (у првих 90 дана од почетка зрачења), односно хроничне радијационе токсичности (може се испољити месецима и годинама након завршетка зрачења). У току радиотерапијског третмана карцинома грлића материце, токсичност се може испољити у различитим облицима манифестација, а најчешће у виду радијационог дерматитиса, мукозитиса, односно хематолошке, гастроинтестиналне и генитоуринарне токсичности. У току третмана, акутна радијациона токсичност се испољава код око 50% болесника који зраче карлицу. 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, болести, генетског аспекта и

других примењених терапијских модалитета. Такође, непознаница је и да ли анатомске карактеристике карлице и телесни склоп болеснице могу допринети настанку и озбиљности акутне радијационе токсичности.

## **2.5. Значај и циљ истраживања**

Обзиром да су актуелни ставови о факторима за развој АРТ различити, примарни циљ овог клиничког истраживања базираће се на испитивању релативног значаја знаних, али и бројних других, до сада недовољно анализираних потенцијалних фактора ризика за настанак АРТ код оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце.

У складу са општим, примарним циљем, постављени су и додатни, специфични циљеви:

- Анализа и верификација конституционих параметара од интереса који могу утицати на појаву АРТ.
- Евалуација повезаности карактеристичних карличних мера односно конфигурације карлице и развоја АРТ.
- Праћење еволуције АРТ на недељном нивоу код оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце током радиотерапијског третмана.

Како преваленца овог патофизиолошког модалитета у нашим условима, као и свету, убрзано расте, добијени резултати могу бити од изузетног практичног значаја како у домену правовременог откривања болесница са ризиком за настанак АРТ, тако и погледу креирања стратегије за примену адекватних корективних мера за спречавање настанка акутне и последичне, знатно комплексније, хроничне токсичности као и, генерално, подизању квалитета живота болесница.

## **2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима**

У модерној медицини познато је да поједини радиотерапијски фактори као што су терапијска доза, број фракција, број и локализација зрачних поља односно радиотерапијска техника могу да утичу на настанак АРТ. Потврђено је и да комбинација транскутане и интракавитарне брахитерапије значајно повећава ризик за развој акутне и хроничне радијационе токсичности. Такође, биолошка ефективна доза, хетерогеност дистрибуције дозе коју примају органи од ризика и ефективни волумен могу бити повезани са настанком АРТ.

Ставови по питању утицаја терапијског приступа на АРТ су контраверзни. Мада поједни аспекти указују на постулате да болеснице лечене радиотерапијом имају већу инциденцију развоја акутне и хроничне токсичности у односу на оне којима се приступило хемиорадиотерапијом, на супротне закључке указују резултати новије мета анализе којом

је уз помоћ *fixed-effects* модела верификована већа учесталост токсичности код болесница које су лечене истовременом хемио и радиотерапијом у односу на оне лечене искључиво радиотерапијом. Такође, сматра се да болеснице чији је терапијски приступ интегрисао и хируршку интервенцију чешће имају акутна радијациона оштећења бешике. Радијациона токсичност високог градуса често захтева обуставу третмана, док прекид у спровођењу радиотерапије дужи од седам дана повећава учесталост и интензитет радијационе токсичности. У погледу локализације, гастроинтестинална токсичност најчешћи је разлог прекида третмана. Код тродимензионалне конформалне брахитерапије на исход лечења и компликације највише утичу позиција апликатора и примљена доза на тумор и органе од ризика.

Од интереса је истакнути да настанку акутне радијационе токсичности могу допринети и фактори повезани са личним карактеристикама болеснице, лоше опште стање, животни стил, пушење, примена других видова лечења, као и присуство кардиоваскуларних, бубрежних, генитоуринарних, гастроинтестиналних или метаболичких болести, док је питање утицаја анатомских карактеристика карлице и телесног склопа болеснице на настанак и озбиљност АРТ и даље отворено. У ранијим студијама показано је да потенцијални фактори ризика за настанак, пак, хроничног радијационог ентеритиса могу бити старост, женски пол, појава АРТ, индекс телесне масе, присуство коморбидитета, као и хемиотерапија односно брахитерапија.

Различити модалитети радиотерапије и хетерогено испољавање симптома и знакова АРТ узрок су занемаривања појаве и изостанка пријаве тегоба 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 омогућило би правовремену и адекватну идентификацију и опсервацију болесница са повећаним ризиком.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

Клиничка опсервациона студија типа „случај-контрола“

### **2.7.2. Популација која се истражује**

У студију ће се укључити болеснице доброг општег стања којима је дијагностикован и патохистолошки верификован локално одмакли карцином грлића материце и којима се први пут започиње лечење истовременом хемио и радиотерапијом. Истраживање ће се спровести у Центру за онкологију и радиологију Клиничког центра Крагујевац, на Одељењу радиотерапије, у периоду од 01.05.2017. године до 01.05.2018. године, односно док се не интегрише адекватан број испитаница. Сам терапијски приступ

болесницама биће спроведен према важећим болничким протоколима и актуелним водичима добре праксе везаним за централну тематику овог истраживања. За ово испитивање постоји сагласност Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац.

### 2.7.3. Узорковање

Групу случајева чиниће болеснице са патохитолошки верификованим локално одмаклим карциномом грлића материце, иницијално лечене истовременом хемио и радиотерапијом, код којих је дошло до развоја карактеристичних модалитета АРТ од истраживачког интереса. Контролна група ће интегрисати болеснице са патохитолошки верификованим локално одмаклим карциномом грлића материце, такође иницијално лечене истовременом хемио и радиотерапијом, сличних одређених карактеристика са оболелима из групе случајева (приближна старосна доб, коморбидитети, стадијум болести и конституција), али код којих није дошло до развоја АРТ.

Критеријуми за укључивање у студију интегришу следеће аспекте: старост болесница од 18 до 80 година, патохитолошки верификован карцином грлића материце FIGO стадијума од IIб до IVа, добро опште стање 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, као и иницијалност у лечењу истовременом хемио и радиотерапијом. Стадијум болести биће верификован од стране тима стучног онколошког конзилијума.

Критеријуми за искључивање из истраживања обухватају малолетност, менталну оболелост, трудноћу и лактацију.

Стандарди третман обухвата следеће видове лечења:

#### 1) Хемиопотенцијација

Код болесница које ће се лечити истовременом хемио и радиотерапијом за хемиопотенцијацију користиће се цисплатин у дози од  $40 \text{ mg/m}^2$  телесне површине, два часа пре почетка зрачења, једном недељно. Пре сваког ординирања хемиопотенцијације провераваће се налази нових лабораторијских анализа. Цисплатин ће се ординирати само пацијентима са уредним налазима лабораторијских параметара (вредност серумског креатинина  $<130 \text{ }\mu\text{mol/L}$ , односно урее  $<8 \text{ mmol/L}$ , број леукоцита  $>4,0 \times 10^9/\text{L}$ , број тромбоцита  $>100 \times 10^9/\text{L}$ ).

#### 2) Транскутана зрачна терапија

Све болеснице којима је одређено лечење радиотерапијом обрадиће се за зрачни третман на рендген симулатору пре започињања зрачења. Симулација ће се обавити у лежећем положају. Болеснице ће се зрачити транскутаном дводимензионалном техником, по режиму 5 дана зрачења, 2 дана паузе, уз хемиопотенцијацију једном недељно. Зрачење ће се обавити на линеарном акцелератору марке *Electa* енергије 10 MV за антериорно-

постериорна, односно постериорно-антериорна (АП/ПА) поља. У случају да је АП дијаметар болеснице мањи од 20 cm, користиће се енергија од 6 MV. Такође, за озрачивање парааорталних лимфних чворова користиће се фотони енергије од 6 MV.

Транскутана терапијска доза кретаће се у опсегу од 45 Gy до 55 Gy, стандардним режимом фракционисања (1,8-2 Gy дневно). Доза ће се апликовати техником изоцентра и то са два супротна поља, АП/ПА. Стандардна поља ће се користити у циљу хомогеног озрачивања тумора и регионалних лимфатика (парацервикални, параметријални, утеросакрални, илијачни и обтураторни лимфни нодуси). Поштеда околног здравог ткива (танког црева, мокраћне бешике и ректума) спроводиће се применом оловних блокова у угловима АП/ПА поља. Заштитним блоковима штитиће се и главе фемура. Границе АП поља биће:

- Горња граница - линија споја пршљенских тела четвртог и петог лумбалног пршљена,
- Доња граница - доња ивица обтураторног 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 постоји ЦТ или МР верификована парааортална лимфаденопатија, болеснице ће се третирати проширеним пољима, чије ће се границе одређивати на следећи начин:

- Горња граница - горња граница првог лумбалног пршљена,
- Доња граница - горња ивица стандардног пелвичног поља,
- Бочне границе - врхови трансверзалних наставака пршљенова (ширина поља просечно 8 cm).

### 3) Брахирапија

Болеснице ће посебно бити припремљене за брахирапију. Пре интракавитарне апликације, болеснице ће бити на посебном режиму исхране који подразумева дводневну дијету у циљу смањења запремине вијуга танког црева. Вече пре интракавитарне апликације ординираће се дубока клизма. Интракавитарна брахирапија спровешће се техником „накнадног пуњења“ (енг. *remote afterload*). У вагину ће се прво пласирати тампонирани водичи у које се уводе извори зрачења ( $\text{Ir}^{192}$  активности од 0,5 до 1 Gy) по режиму HDR зрачења, што подразумева зрачење са преко 20 cGy/min) уз помоћ апарата *Micro Selectron*. Терапијска доза ће бити у опсегу од 6 до 7 Gy по једној интракавитарној апликацији, а зрачење ће се спровести у 3 до 5 фракција у складу са препорукама Америчког друштва за брахирапију (енг. *American Brachtherapy Society*). Након дилатације грлића материце Хегаровим дилататорима, болесницама ће се у форниксе вагине пласирати два овоида са утерином сондом дужине од 4 до 8 cm. Посебним

системом за фиксацију катетери ће бити причвршћени за гинеколошки сто на коме лежи болесница у гинеколошком положају. За прорачун дозе користиће се формализам Америчког удружења физичара у медицини (енг. *American Association of Physicists in Medicine, AAPM TG-43 formalism: D(TG43)*) и Манчестерски систем. Тачке од значаја биће следеће:

- Тачка А, која се налази 2 cm супериорно од доњег краја цервикса и 2 cm латерално од цервикалног канала (анатомски одговара месту укрштања уретера и артерије утерине).
- Тачка Б, која се налази 3 cm латерално од тачке А.
- Тачка Ц, на мокраћној бешици, односно тачка Д, на ректуму, које су најближе апликатору, одредиће се на основу добијене радиографије са контрастом у бешици и ректуму. У мокраћну бешику ће се пласирати Фолијев катетер са растегљивим балоном испуњеним контрастним средством. Средиште балона ће се обележавати на АП и латералној радиографији карлице болеснице. На ректуму ће се одређивати тачка у средини растојања између овоидних извора на АП радиографији, док је на латералној радиографији 0,5 cm од задњег зида вагине који се визуелизује контрастом.

#### **2.7.4. Варијабле које ће се пратити у истраживању**

Независне варијабле - испољена акутна радијациона токсичност у току терапијског приступа верификована у складу са *RTOG* критеријумима за градирање акутног радијационог морбидитета (енг. *RTOG acute radiation morbidity scoring criteria*) односно Критеријумима за заједничку терминологију нежељених догађаја (енг. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) верзија 4.03. Примарни аспект анализе интегрисаће хематолошке, гастроинтестиналне и генитоуринарне облике токсичности, а подробнија анализа интензитета тегоба ће се градити у складу са већ поменути релевантним критеријумима који се односе на токсичност испољену од првог до деведесетог дана, почевши од прве радиотерапијске сеансе. Скор 0 ће значити одсуство токсичности, док ће скор 5 представљати смртни исход. Озбиљна АРТ обухвата токсичност трећег, четвртог и петог градуса. Еволуција, учесталост и озбиљност АРТ ће се пратити по недељама лечења. Такође, за процену интензитета токсичности користиће се и Визуелно-аналогна скала (енг. *Visual analog scale, VAS*) (0-100). Како би се избегла субјективност при градирању, степен токсичности релевантно ће процењивати ординирајући лекар, независно од истраживања.

Зависне варијабле:

- Подаци из медицинске документације (историје болести и зрачни картон): примењени модалитети лечења, ранија хируршка интервенција у малој карлици или



абдомену/протекли период од интервенције (у месецима), присуство коморбидитета, примена лекова и/или алтернативних средстава током зрачења, примењена доза цисплатина, дужина зрачног третмана, број дана у којима се зрачна терапија није спроводила, АП дијаметар болеснице, димензије АП/ПА поља, промена телесне масе и обима у односу на почетак третмана, доза коју примају ректум и бешика у току спровођења интракавитарне брахитерапије, 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.
- Анамнестички подаци везани за навике болесница - пушење цигарета, конзумирање алкохола.

Збуњујуће варијабле:

- Подаци из медицинске документације (историје болести и зрачни картон): хистолошки тип тумора, број порођаја односно побачаја, идентификација радиотерапеута који изводи процедуру.
- Социо-демографски подаци (анамнестички подаци): старост, брачни статус, пребивалиште (село/град), занимање, образовање.

Болесницима из обе групе биће урађен клинички преглед при пријему на лечење у болницу. Посебан аспект у домену истраживања имаће и аналитички приступ иницијалним лабораторијским параметрима (вредности хемоглобина, еритроцита, леукоцита, глукозе, аспратат аминотрансферазе, аланин аминотрансферазе, алкалне фосфатазе, урее, креатинина, као и вредности калијума, натријума, калцијума и хлора) који ће се одређивати у Служби за лабораторијску дијагностику Клиничког центра Крагујевац, док ће се све остале компоненте клиничког истраживања спроводити у Центру за онкологију и радиологију Клиничког центра Крагујевац.

Поступак испитивања

У складу са планом истраживања, једном недељно у току лечења, ординирајући радиотерапеут ће разговарати са болесницама и обавити преглед. На пријему ће се евидентирати основне социо-демографске карактеристике болесница и релевантни анамнестички подаци од интереса. Такође, процениће се опште стање болесница, налази лабораторијских анализа на пријему, а затим ће се утврдити телесна висина, телесна маса, обим струка, као и обими и пречници карлице.

При свакој наредној посети, поред контролисања вредности лабораторијских параметара, процењиваће се и промене телесне масе и обима, као и тегобе које настају као

последица зрачења. Интензитет хематолошке, гастроинтестиналне и генитоуринарне токсичности ће се градирати према релеватним *RTOG* критеријумима за градирање акутног радијационог морбидитета, односно *CTCAE* критеријумима који се односе на токсичност испољену од првог до деведесетог дана од почетка зрачења, као и путем *VAS* скале. Процену интензитета токсичности вршиће ординирајући лекар. Сви параметри који ће се пратити током студије и у испитиваној и у контролној групи биће детаљно анализирани и упоређивани.

#### **2.7.5. Снага студије и величина узорка**

Величина група је одређена на основу снаге студије од 80% и вероватноће да ће се направити статистичка грешка типа 1 ( $\alpha$ ) 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.

#### **2.7.6. Статистичка обрада података**

Прикупљени подаци ће бити адекватно унети у компјутерску базу података, а потом и обрађени методама дескриптивне статистике, уз коришћење мера централне тенденције и стандардне девијације за континуиране варијабле са нормалном дистрибуцијом и релативне фреквенце за категоријске варијабле. За континуиране варијабле значајност разлика ће се тестирати применом параметријског Student's T test-а, односно непараметријског Mann-Whitney U test-а у случају неправилне дистрибуције података. За категоријске варијабле ће се користити  $\chi^2$  тест. Разлика у компарираним подацима ће се сматрати статистички значајном уколико је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5 % ( $p < 0.05$ ). Помоћу метода логистичке регресије утврдиће се значај појединих фактора ризика, када они заједнички и самостално делују. За прорачун и обраду података биће коришћен SPSS-18 статистички софтвер за Windows. Резултати ће бити приказани табеларно и графички.

#### **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Ова докторска теза ће допринети адекватном познавању фактора ризика који могу да доведу до настанка акутне радијационе токсичности код оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце, што може бити од изузетног практичног значаја у домену правовременог откривања болесница са ризиком за настанак АРТ, као и погледу примене адекватних, корективних мера у циљу превенције развоја потенцијалних компликација.

## **2.9. Оквирни садржај докторске дисертације**

Актуелни подаци иду у прилог забрињавајуће чињенице да се карцином грлића материце налази на аларматном трећем месту у погледу учесталости тумора код припадница женског пола. Током првих 6 месеци од тренутка постављања дијагнозе, 53% болесница подвргава се лечењу радиотерапијом. Акутна радијациона токсичност се испољава код око 50% оболелих током третмана. Сходно још увек постојећим непозаницама у домену чинилаца који могу допринети порасту ризика за развој АРТ, врата новим истраживањима на поменутој тематици још увек су отворена.

Клиничка опсервациона студија типа „случај-контрола“, базирана на анализи потенцијалних фактора ризика од значаја за настанак АРТ код пацијенткиња оболелих од карцинома грлића материце. У студији ће учествовати болеснице са дијагностикованим карциномом грлића материце које ће се иницијално лечити истовременом хемио и радиотерапијом у Центру за онкологију и радиологију Клиничког центра Крагујевац, подељене у две групе сличних одлика, осим у погледу развоја/изостанка карактеристичних модалитета АРТ од истраживачког интереса. Сам терапијски приступ биће спроведен према важећим болничким протоколима и актуелним водичима добре праксе везаним за централну тематику овог истраживања.

Очекује се да ће резултати студије примарно омогућити адекватну идентификацију фактора ризика од интереса за настанак АРТ код пацијенткиња оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце. Рано препознавање ризико-чинилаца за настанак АРТ може бити од круцијалног значаја у домену редукције инциденце акутне и последичне, знатно комплексније, хроничне токсичности као и осталих потенцијалних компликација.

## **3. Предлог ментора**

За ментора ове докторске дисертације предлаже се проф. др Марко Фолић, клинички фармаколог, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

### **3.1. Компетентност ментора**

Проф. др Марко Фолић поседује стручне и научне квалификације у складу предметом истраживања и планираним методолошким приступом. Компетентност ментора нарочито се огледа у значајном досадашњем искуству проф. др Марка Фолића са методологијом откривања релевантних фактора ризика за различите неповољне исходе у домену лечења болесника:

1. Djordjevic Z, **Folic M**, Folic N, Gajovic N, Gajovic O, Jankovic S. Risk factors for hospital infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Dev Ctries* 2016; 10(10): 1073-1080.
2. Djordjević ZM, **Folić MM**, Gavrilović J, Janković SM. Risk factors for healthcare-acquired urinary tract infections caused by multi-drug resistant microorganisms. *Srp Arh Celok Lek.* 2016; 144(9-10): 490-496.
3. Janković M, Milovanović D, Ružić Zečević D, **Folić M**, Rosić N, Vulović D. Consulting clinical pharmacologist about treatment of inpatients in a tertiary hospital in Serbia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016; 72: 1541–1543.
4. Djordjevic ZM, Markovic-Denic L, **Folic MM**, Igrutinovic Z, Jankovic SM. Health care-acquired infections in neonatal intensive care units: Risk factors and etiology. *Am J Infect Control.* 2015; 43(1): 86-8.

#### **4. Научна област дисертације**

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална фармакологија.

#### **5. Научна област чланова комисије**

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 Карапанцић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Радиологија, члан

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, др Марија Живковић Радојевић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је прецизна и јасна.

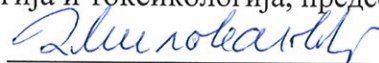
Комисија сматра да ће предложена докторска дисертација др Марије Живковић Радојевић бити од великог научног и практичног значаја како у домену адекватне идентификације фактора ризика за настанак акутне радијационе токсичности код пацијенткиња оболелих од локално одмаклог карцинома грлића материце, тако и у погледу креирања стратегије за примену превентивних и правовремених корективних мера за спречавање развоја потенцијалних компликација.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Марије Живковић Радојевић под називом **“Фактори ризика за настанак акутне токсичности код оболелих од карцинома грлића материце лечених истовременом хемио и радиотерапијом“** и одобри њену израду.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

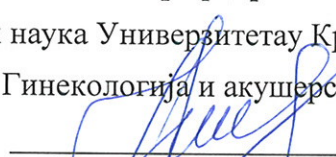
**Проф. др Драган Миловановић**

Редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу  
за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник



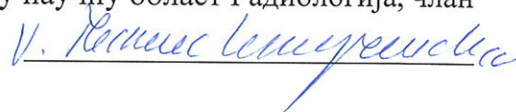
**Проф. др Јанко Ђурић**

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



**Проф. др Весна Плешинац Карапанцић**

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



У Крагујевцу,  
12.12.2017. године