

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



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

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 10.06.2022. године, одлуком број IV-03-395/28 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом:

„Процена клиничког значаја четири димензионалне компјутеризоване томографске симулације у планирању оптималне технике зрачења локорегионално узнапредовалог тумора плућа“, кандидата Славице Марић у следећем саставу:

-Проф др Иван Чекеревац, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, **председник;**

-Проф др Ружица Максимовић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Радиологија, **члан;**

- Доц др Милош Арсенијевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, **члан.**

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Славице Ј.Марић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2. Извештај комисије о оцени завршене докторске дисертације

2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидаткиње Славице Ј.Марић под називом „Процена клиничког значаја четири димензионалне компјутеризоване томографске симулације у планирању оптималне технике зрачења локорегионално узрапредовалог тумора плућа“ урађена под менторством Доц др Снежана Лукић доцент Медицинског факултета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија представља оригиналну научну студију која се бави компарацијом Интензитетом модулисане зрачне терапије (IMRT), Волуметријски модулисане зрачне терапије (VMAT) које су базиране на четири димензионалној компјутеризованој томографској симулацији- 4DCT симулацији и Тродимензионалне конформалне зрачне терапије (3DCRT) базиране на класичној СТ симулацији, у циљу евалуације оптималне технике зрачења у радикалном третману локално узрапредовалог карцинома плућа.

У **уводном делу** и теоретском разматрању кандидаткиња је на јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу описала основне карактеристике локално узрапредовалог карцинома плућа, клиничку слику, инвазивне и неинвазивне дијагностичке методе и лечење ове болести. Такође, кандидаткиња је детаљно описала улогу радиотерапијских техника које се користе у лечењу ове болести. Посебан значај у уводном делу има поглавље намењено Четири димензионалној томографској симулацији (4DCT) у радиотерапији локално узрапредовалог карцинома плућа, као и повезаност и утицај (4DCT) симулације на избор оптималне технике зрачења.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве докторске тезе. Кандидаткиња је у својој докторској дисертацији имала за циљ да испита утицај (4DCT) симулације на избор оптималне технике зрачења локорегионално узрапредовалог тумора плућа.

Материјал и методе истраживања су прецизно формулисани и подударaju се са онима које су наведене у пријави докторске тезе. Истраживање је дизајнирано као клиничка опсервациона кохортна студија у којој је компарацијом различитих параметара евалуирана оптимална техника зрачења у лечењу локално узрапредовалог карцинома

плућа. Студија је спроведена уз одобрење Етичког комитета одбора ИМС-Центар за радиотерапију Бања Лука (решење број ИМС- 10/20) у складу са смерницама Хелсиншке декларације и принципима Добре клиничке праксе. Пре укључивања у студију, од свих испитаника је обезбеђен писани информисани пристанак. Истраживање је обухватило 70 пацијента који се одабирају након доласка на радикалан зрачни третман по одлуци пулмолошко онколошког конзилијума.

Пацијенти су подељени у две студијске клиничке групе (група А и група Б) код којих се планира и спроводи радикалан зрачни третман. Две анализирани групе имају уједначен бројпацијената мушког и женског пола.

Код пацијената у првој групи $N=35$ (група А) планиран је радикалан зрачни третман VMAT техником уз 4DCT симулацију, у другој студијској групи (група Б) планиран је радикалан зрачни третман IMRT техником уз 4DCT симулацију.

За пацијенте обе клиничке групе је планиран и урађен 3DCRT план на СТ серији FB слободно дисање, ради компарације дозиметријских параметара радиотерапијског плана. Планирана дневна доза 2 Греја се испоручује у пет седмичних фракција, до укупне радикалне дозе 60 Греја за пацијенте обе клиничке групе.

Пацијенти су укључени у студију по типу згодног узорка, односно сви они који су испунили критеријуме укључења и искључења су укључени у анализу.Регистроване су варијабле значајне за болест. Одлуку о техници зрачења доноси радијациони онколог након увида у опште стање пацијента, функционални плућни статус и локални налаз на плућима. Пацијенти обе студијске групе се наручују на редовне седмичне контроле, када се прате акутни нежељени ефекти током зрачног третмана, те по завршетку третмана свака два мјесеца до 6 мјесеци након завршетка зрачног третмана, ради праћења хроничних нежељених ефеката. Детаљно је описан дизајн и протокол истраживања, критеријуми за укључење и искључење из истраживања, вредности дозно волумних параметара експозиције планираног циљног волумена, вредности дозно волумних параметара органа од ризика (плућа, једњак,срце), вредности индекса хомогености, индекса конформалности као и критеријуми праћења акутних и хроничних нежељених ефеката. Јасно су дефинисане све врсте студијских варијабли и израчуната неопходна величина студијског узорка у складу са минимално прихватљивом статистичком снагом

студије. Статистичка обрада спроведена је сходно карактеру и квалитету прикупљених података.

У поглављу **Резултати** обрађени су подаци свих испитаника који су завршили студију. Резултати истраживања су систематично приказани сликама (укупно 16), табелама (укупно 13) и графиконима (укупно 38). Резултати показују да постоји сигнификантно значајна разлика између циљних волумена формираних на 3D CT симулацији и 4DCT симулацији

Дефинитивни планирани циљни волумен PTV (3D) је имао сигнификантно веће вредности изражене у cm^3 у односу на iPTV (4D). Такође компарација односа планираног циљног волумена и укупног волумена плућа изражена у процентима показује значајно већи волумен базиран на 3DCT симулацији у односу на 4DCT симулацију, што указује на значајан бенефит у редукцији циљног волумена код планова базираних на 4DCT симулацији.

IMRT, VMAT технике које се базирају на 4DCT симулацији анализом дозноволумних параметара експозиције органа од ризика плућа, органа од ризика једњак, органа од ризика срце и кичмена мождина показују да су вредности дозно волумних параметара у свим случајевима биле значајно веће код планова урађених 3DCRT техником што указује на потенцијално већи токсичитет на органе од ризика. Резултати студије указују на хомогенијудистрибуцију радиотерапијске дозе у циљном волумену код планова урађених VMAT, IMRT техником у односу на 3DCRT технику. Планови урађени IMRT техником су имали статистички значајно већу вриједност индекса хомогености у односу на VMAT планове што указује на хомогеније планове урађене VMAT техником, није било статистичке разлике када је компариран индекс конформалности- обе технике дају адекватну конформалност дозе у циљном волумену. Резултати наше студије показују статистички значајно веће вредности дозноволумног параметра V20 и MLD –средња доза органа од ризика плућа као и максималне дозе на орган од ризика кичмена мождина у студијској групи планираној IMRT техником, што указује на потенцијални дозиметријски бенефит VMAT технике.

У поглављу **Дискусија**, детаљно су анализирани и објашњени резултати истраживања. Добијени резултати су коментарисани и упоређивани са литературним подацима из исте области.

Закључци студије су јасни и засновани на критичкој анализи добијених резултата.

У поглављу **Литература** цитирано је 122 библиографских једница. Коришћена литература је адекватна по обиму, садржају и релевантности.

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

Радиотерапија игра важну улогу у третману локално унапредовалог карцинома плућа самостално или у комбинацији са хемотерапијом .

Третман ове групе пацијената је врло захтеван, основни изазов је испорука радикалне дозе на велики радијациони волумен уз максималну поштеду околних органа од ризика. Тродимензионална конформална радиотерапија је данас у употреби у рутинској клиничкој пракси као стандардна техника базирана на класичној СТ симулацији током слободног дисања. Калкулисана доза на овако статичан начин не може прецизно презентовати актуелну дозу која се испоручује током радиотерапијског третмана. Четири димензионална 4D радиотерапија и 4DCT симулација омогућавају квалитетну визуализацију циљног волумена и праћење респираторних покрета циљног волумена, како у фази планирања тако и фази верификације третмана. Имплементација 4DCT симулације је основ за 4D/ IMRT 4D/VMAT технику. Сумирани резултати више објављених ретроспективних студија показују клинички бенефит код пацијената планираних IMRT, VMAT техником у компарацији са 3DCRT техником. Имајући у виду да локорегионално унапредовали карцином плућа у клиничкој пракси представља биолошки агресиван тумор значајног волумена који се креће са дисајним покретима , имплементација техника IMRT,VMAT уз 4DCT симулацију које могу корелирати дисајне покрете и позицију туморског волумена је изузетно важна. .

Ова дисертација је допринела откривању нових доказа о дозиметријском бенефиту вредности дозно волумних ограничења на органе од ризика плућа, срце, једњак, кичмена можина код пацијената планираних 4D/ IMRT, 4D/ VMAT техником ,те последично нижем токсичитету третмана, у односу на групу пацијената планираних 3DCRT техником. Резултати показују да 4DCT симулација даје могућност за прецизније контурирање

циљног волумена , те уз последичну редукцију маргина то резултира мањем волумену плућа који ће бити изложен радиотерапијском третману.

Компарација акутних нежељених ефеката на орган од ризика плућа и једњак показује да нема статистички значајне разлике између ове две технике, такође компарација хроничних нежељених ефеката на орган од ризика једњак и плућа IMRT и VMAT RA технике показује да нема значајне разлике између ове две технике.

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

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „*PubMed*“, „*Medline*“, „*KoBSON*“, „*SCIndeks*“, помоћу следећих кључних речи: „*lung cancer*“; „*4DCT simulation*“; „*IMRT*“; „*VMAT RA*“; „*target volumes*“ није пронађена студија сличног дизајна и методолошког приступа која су се бавиле испитивањем утицаја четири димензионалне томографске симулације у планирању оптималне технике зрачења локорегионално узнапредовалог тумора плућа.

На основу ових података, Комисија констатује да докторска дисертација кандидаткиње Славице Ј. Марић под називом „**Процена клиничког значаја четири димензионалне томографске симулације у планирању оптималне технике зрачења локорегионално узнапредовалог тумора плућа**“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Славица Марић специјалиста радиологије за потребе радиотерапије рођена је 16.11.1968. у Мостару, Босна и Херцеговина. Медицински факултет у Београду завршила је 11.7.1995. са процјечном оцјеном 7.98, специјалистичке студије из области радиологија завршила 31.5.2004, те стечен стручни назив специјалиста радиологије за потребе радиотерапије.

Магистар медицинских наука од 29.1.2016 магистарски рад- „Значај Интензитетом модулисане зрачне терапије у радикалном третману карцинома простате“ одбрањен на Медицинском факултету у Бањој Луци.

Током 2014. године боравила у студијској посјети Houston Methodist Hospital, Houston Texas, написала и припремила протокол о третману карцинома плућа који је обавезан и униформан за све центре Affidea групе. Учествовала на Varian Advanced Imaging Clinical School IGRT and RPM, Louven Belgija- као дио тима за имплементацију IGRT технике у и ИМС Бања Лука. Аутор поглавља Радиотерапија малигнух тумора плућа, те аутор поглавља Радиотерапија урогениталних тумора- Књига Радијациона онкологија у издању Медицинског факултета у Бања Луци издата јануара 2020 године. Од 2010 године члан је Коморе Доктора медицине Републике Српске, члан је Европског удружења радијационих онколога- ESTRO, Интернационалног удружења за истраживање карцинома плућа – IASCLC, ESMO- Европског удружења медицинских онколога. Током професионалне каријере учествовала је као аутор или коаутор више научних радова који су објављени у домаћим и страним часописима са SCI листе. Примарне сфере интересовања и клиничких активности- тумори гренитоуринарне локализације и тумори плућа. Активно знање енглеског језика, владање истим у писменој и усменој форми – Oxford сертификат.

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

Кандидаткиња је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у раду објављеном у часопису индексираним на SCI листи чији су резултати саставни део докторске дисертације, чиме је испунила услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова у часописима:

1. **Maric S, Janjic P, Bosancic B, Mijailovic M, Lukic S.** Importance of four dimensional computed tomography simulation in locally advanced lung cancer radiotherapy: impact on reducing planning target volume. *Vojnosanit Pregl* 2022;79(12):1224-1232 **M23**
2. **Marić S, Lukić S, Mijailović M, Tadić Latinović Lj, Žigić M, Banović P.** Dosimetric Comparison: Intensity Modulated Radiation Therapy Vs. 3D Conformal Radiotherapy In Prostate Cancer Radical Treatment. *Ser J Exp Clin Res.* 2022; 23(1):29-36 **M51**

3. Jaros D, Kolarevic G, Savanovic M, Maric S. Deep inspiration breath- hold radiotherapy for left-sided breast cancer after conserving surgery: dose reduction for organs of risk. *Vojnosanit Pregl* 2020;77(12):1271-1276 **M23**

2.5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање је у потпуности усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације и урађено истраживање се поклапају. Циљеви и хипотезе истраживања, као и примењена методологија, су у сагласности са онима који су одобрени у пријави докторске тезе.

Докторска дисертација је написана на 98 страна, има 13 табела, 38 графикона и 16 слика, и садржи следећа поглавља: Увод, Хипотезе и циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. У поглављу Литература цитирано је 122 библиографских јединица из иностраних и домаћих научних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „**Процена клиничког значаја четири димензионалне компјутеризоване томографске симулације у планирању оптималне технике зрачења локорегионално узапредовалог тумора плућа**“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми докторске дисертације.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. Компарација вредности параметра средња доза на орган од ризика плућа (MLD) показује статистички значајно већу вредност код планова урађених 3DCRT техником у односу на IMRT и VMAT технику. Када је у питању компарација IMRT и VMAT технике, вредност MLD је статистички значајно већа код групе планиране IMRT техником, што указује на потенцијални бенефит VMAT технике
2. Компарација вредности параметра средња доза на орган од ризика срце (MHD) показује статистички значајно већу вредност код планова урађених 3DCRT техником у односу на IMRT и VMAT технику. Наше истраживање је показало да

није било статистички значајне разлике вредности средње дозе на орган од ризика срце између IMRT и VMAT технике.

3. Компарација вредности параметра средња доза на орган од ризика једњак (MED) показује статистички значајну разлику код 3DCRT технике вредност MED је статистички значајно већа у доносу на IMRT и VMAT технику. У нашем истраживању компарација IMRT и VMAT технике показује статистички значајно већу вредност MED у студијској групи планираној IMRT техником.
4. Резултати нашег истраживања показују значајно веће вредности индекса хомогености код 3DCRT технике у односу на IMRT и VMAT технику. Планови урађени IMRT техником си имали статистички значајно већу вредност индекса хомогености у односу на VMAT планове, што указује на хомогеније планове урађене VMAT техником.
5. Компарација вредности индекса конформалности (CI) између групе планиране IMRT техником и групе која је планирана VMAT техником у нашем истраживању не показује статистичку значајну разлику
6. Резултати нашег истраживања показују сигнификантно веће циљне волумене (еквивалентни сферни дијаметар изражен у цм) код планова базираних на 3D симулацији у односу на планове базираних на 4DCT симулацији.
7. Када је у питању компарација односа планираног циљног волумена и укупног волумена плућа израженог у процентима, резултати нашег истраживања показују да је планирани циљни волумен базиран на 3D симулацији имао сигнификантно већи волумен изражено у процентима у односу на планирани циљни волумен базиран на 4DCT симулацији.
8. Резултати нашег истраживања показују није било статистички значајне разлике између студијске групе пацијената планираних IMRT техником у односу на студијску групу пацијената планираних VMAT техником када су упитању акутни нежељени ефекти на орган од ризика једњак и орган од ризика плућа.
9. Наше истраживање показује да није било статистички значајне разлике између студијске групе пацијената планираних IMRT техником у односу на студијску групу пацијената планираних VMAT техником када су упитању хронични нежељени ефекти на орган од ризика једњак и орган од ризика плућа

2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригинални допринос у практичној примени доказом да имплементација четири димензионалне томографске симулације представља важан сегмент у планирању радиотерапијског третмана локално унапредовалог карцинома плућа, те даје могућност редукције величине дефинитивног циљног волумена, последично квалитетнији радиотерапијски план. Ова дисертација даје важне резултате у погледу избора оптималне технике зрачења локално унапредовалог карцинома плућа, доказујући да технике базиране на четири димензионалној томографској симулацији – Интензитетом модулисана зрачна терапија (IMRT) и Волуметријски модулисана лучна терапија (VMAT) показују дозиметријски бенефит вриједности дозно волумних ограничења на органе од ризика плућа, срце, једњак, кичмена мождина, те последично нижи токсичитет третмана, у односу на групу пацијената планираних 3DCRT техником. Наше истраживање показује бенефит код пацијената планираних 4D/IMRT, 4D/VMAT техником у смислу максималне хомогености, покривености и конформалности дозе у планираном циљном волумену, што су предуслови за квалитетнију локалну контролу тумора.

2.8. Начин презентовања резултата научној јавности

Део резултата овог истраживања је објављен у часопису индексираним на SCI листи категорије M23:

1. **Maric S, Janjic P, Bosancic B, Mijailovic M, Lukic S.** Importance of four dimensional computed tomography simulation in locally advanced lung cancer radiotherapy: impact on reducing planning target volume. *Vojnosanit Pregl* 2022;79(12):1224-1232

У току је публикавање осталих резултата овог истраживања у истакнутим часописима од међународног значаја.

ЗАКЉУЧАК

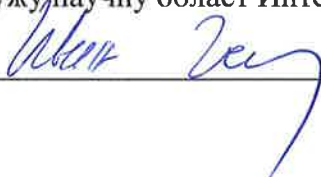
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидаткиње Славице Ј. Марић под називом „Процена клиничког значаја четири димензионалне томографске симулације у планирању оптималне технике зрачења локорегионално узнатредовалог тумора плућа“, на основу свега наведеног оцењује, да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидаткиње Славице Ј. Марић, урађена под менторством Доц. Др Снежене Лукић, има оригинални научни и практични значај у потрази за оптималним терапијским модалитетом у лечењу локорегионално узнатредовалог тумора плућа.

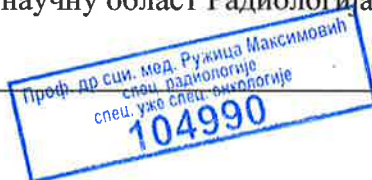
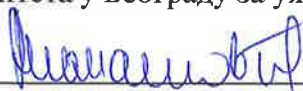
На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „Процена клиничког значаја четири димензионалне томографске симулације у планирању оптималне технике зрачења локорегионално узнатредовалог тумора плућа“, кандидаткиње Славице Ј. Марић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф др Иван Чекеревац, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, **председник**;



Проф др Ружица Максимовић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Радиологија, **члан**;



Доц др Милош Арсенијевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, **члан**.



У Крагујевцу, април 2023 године