

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

11. 07. 2022

ИП	Ор		
5	2007		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број IV-03-186/29 од 16.03.2022.године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Бојана Радојичића, под називом:

„Клинички значај симултаног интегралног буста у оквиру салваж радиотерапије пацијената са немикроцелуларним карциномом плућа и иноперабилним медијастиналним релапсом болести“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Радиша Војиновић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, председник
2. **Проф. др Весна Станковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан
3. **Доц. др Небојша Марић**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу:

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат **Бојан Радојичић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Основни проблем код карцинома плућа је што се велики број болесника открива тек кад се испоље симптоми и/или знаци, односно када је болест већ узнатредовала и када су шансе за излечење значајно мање, а терапијски приступ сложенији. Транскутана радиотерапија представља стандардни терапијски модел у лечењу пацијената са локорегионалним, инооперабилним карцинома плућа. Још РТОГ 73-01 трајал је упоређивао четири протокола апликовања зрачне терапије ових пацијената. Анализа је показала да су најбољи резултати туморског одговора на терапију, локалну контролу и преживљавање у групи пацијената којима је апликована највиша туморска доза. На основу студија Сеола и сарадника из 2017.године, Кима и сарадника из 2017.године и Јо и сарадника из 2021.године намеће се закључак да је салваж радиотерапија добра терапијска опција за пацијенте са медијастиналним релапсом након оперативног лечења, где је просечно време преживљавања до 24.8 месеци. У студији Кејси и сарадника испитивана је оправданост салваж РТ, двогодишње преживљавање је 38% и закључак да је агресивна РТ у овој популацији оправдана. У студији Јакшића и сарадника из 2018.године акцелерисана радиотерапија код сличне популације пацијената даје резултате у виду боље локалне контроле и мање акутне токсичности, са укупним средњим преживљавањем од 27 месеци. У студији Никозије и сарадника из 2018.године закључак је да агресивна локална терапија уз симултани интегрални буст може довести до доброг клиничког исхода, где је радиотерапија као монотерапија довела до средњег преживљавања од 33 месеца. Симултани интегрални буст са *"Field in field"* техником представља напредну технику лечења на савременим радиотерапијским уређајима који омогућава ескалацију дневне туморске дозе, без повећања степена акутне токсичности уз бољу локалну контролу болести.

2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада

Резултати и компаративна анализа резултата два различита модалитета спровођења зрачне терапије код селектованих пацијената са локално узнатредовалим инооперабилним немикроцелуларним карциномом плућа код којих је дошло до прогресије болести након примарног лечења у погледу ефикасности и токсичности допринеће утврђивању клиничког бенефита салваж радиотерапије уз примену симултаног интегралног буста код пацијената са инооперабилним немикроцелуларним карциномом плућа и локорегионалном прогресијом болести у

односу на стандардно фракционисану ЗДЦРТ, пре свега у виду бољег туморског одговора, боље локалне контроле болести, већег квалитета живота, уз дуже време преживљавања, а уз исти или нешто нижи степен компликација. Краћи временски период самог спровођења зрачне терапије поред смањења трошкова зрачења доводи и до скраћивања листе чекања на почетак зрачне терапије.

2.3. Наслов, циљ и хипотезе докторске дисертације

Наслов: „Клинички значај симултаног интегралног буста у оквиру салваж радиотерапије пацијената са немикроцелуларним карциномом плућа и иноперабилним медијастиналним релапсом болести“

Циљ: Анализирати податке два модалитета зрачне терапије и упоредити их у погледу њихове ефикасности и токсичности код пацијената са немикроцелуларним карциномом плућа у III иноперабилном стадијуму, којима је због прогресије и/или релапса конзилијарно индикована зрачна терапија.

Хипотезе:

1. Клинички одговор код пацијената са спроведеним симултаним интегралним бустом је бољи у односу на пацијенте са стандардно фракционисаним зрачењем.
2. Време до локалне прогресије болести код пацијената са спроведеним симултаним интегралним бустом је дуже у односу на пацијенте са стандардно фракционисаним зрачењем.
3. Укупно време преживљавања пацијената са спроведеним симултаним интегралним бустом је исто или дуже у односу на пацијенте са стандардно фракционисаним зрачењем.
4. Фреквенца и степен компликација насталих у току и непосредно након спроведеног зрачног третмана је исти или нижи код пацијената са спроведеним симултаним интегралним бустом у односу на пацијенте са стандардно фракционисаним зрачењем и не утиче значајно на квалитет живота.

2.4. Методе истраживања

2.4.1. Врста студије

Истраживање ће бити реализовано као клиничка, опсервациона, аналитичка, ретроспективно-проспективна студија типа случај - контрола. За спровођење истраживања добијена је сагласност Етичког одбора Војномедицинске академије (ВМА) у Београду.

2.4.2. Популација која се истражује

Истраживање ће бити спроведено на случајевима пацијената са дијагностикованим и ПХ верификованим НСЦЦЦ у трећем иноперабилном стадијуму, који су претходно лечени, али не и радиотерапијом грудног коша, код којих је дошло до прогресије/релапса болести и који нису кандидати за операцију или конкомитантну хемио-радио терапију, а којима је конзилијарно индикована зрачна терапија, да немају М1 стадијум болести и да им је добро опште стање (перформанс статус 0 или 1).

2.4.3. Узорковање

У студију ће бити укључени пацијенти оба пола код којих је дијагностикован и ПХ верификован иноперабилни НСЦЦЦ и којима је конзилијарно индикована зрачна терапија. Пацијенти ће бити регрутовани по типу „згодног узорка“, односно сви који испуне критеријуме укључења и искључења биће укључени у формирању групе случајева и контролне групе, а до попуне планираног броја на основу снаге студије. Критеријуми за укључење су: ПХ дијагностикован НСЦЦЦ, претходно лечени пацијенти, али не и радиотерапијом и да је дошло до релапса/прогресије болести у трећи иноперабилни стадијум, да је пацијенту конзилијарно индикована зрачна терапија, ЕЦОГ перформанс статус 0 или 1, потписани формулар информисаног пристанка после детаљног информисања пацијента о студији. Критеријуми за искључивање пацијената из клиничког испитивања: присуство М1 стадијума болести, перформанс статус 2 или виши, раније примењена зрачна терапија грудног коша, повреда протокола студије.

2.4.4. Варијабле које се мере у студији

У студији ће бити анализирани независне варијабле: социодемографске и антропометријске карактеристике. Величина тумора, његова корелација са околним структурама и присуство, односно одсуство метастатских промена у регионалним лимфним чворовима и органима утврђиваће се МДЦТ прегледом грудног коша нативно и након интравенске апликације контрастног средства у артеријској и венској фази. ПХ налазом на Институту за патологију ће се утврђивати хистолошка врста тумора, хистолошки градус, перинеурална, васкуларна и лимфатичка инвазија. Одређивање стадијума болести вршиће се на основу VIII ревизије ТНМ класификације за малигне туморе плућа и плеуре и укључује: увид у историју болести и клинички преглед болесника, МДЦТ грудног коша и ултразвук горњег абдомена. Додатна дијагностика је индикована уколико постоји клинички интерес.

Као зависне варијабле анализираће се клинички одговор примењеног симултаног интегралног буста који се врши МДЦТ прегледом грудног коша 3 месеца након спроведеног зрачног третмана по *RECIST 1.1* критеријуму. По истом критеријуму се врши и мерење времена до прогресије болести, прве две године на свака три месеца, након тога на 6 месеци или до појаве симптома болести. Укупно време преживљавања. Оцењивање степена токсичности (компликација) врши се према критеријумима “*NCI CTCAE v5.0 - National Cancer Institute - Common terminology Criteria for Adverse Events*”, где градус I подразумева слабе симптоме, градус II – умерене симптоме, градус III – значајне компликације, градус IV – животно угрожене пацијенте, градус V – смрт пацијента. Стопа смртности.

2.4.5. Снага студије и величина узорка

Основни критеријум за поделу испитаника у овој студији је начин спровођења зрачне терапије. У испитиваној групи се примењује ЗДЦРТ протокол у дневном режиму фракционисања од 2.25Gy на цео планирани зрачни волумен уз додатак 0.5Gy као СИБ на примарни тумор у укупној дози од ТД 55Gy током 4 недеље, док се код контролне групе лечење заснива на стандардној транскутаној радиотерапији која се спроводи по ЗДЦРТ протоколу у дневном режиму фракционисања од 2Gy и укупној ТД 60Gy током 6 недеља. За оцртавање зрачних волумена: “*GTV*”, “*CTV*”, “*PTV*”, и органа у ризику “*OAR*”

коришћене су стандардизоване препоруке Међународне комисије за радијационе јединице и мере „ICRU 50, ICRU 62, ICRU 83“.

Полазећи од једне од основних хипотеза истраживања да је клинички одговор код пацијената са спроведеним симултаним интегралним бустом бољи у односу на пацијенте са стандардно фракционисаним зрачењем, прорачун је сачињен за дихотомни исход, уз употребу хи-квадрат теста, за два независна узорка, са вредношћу алфа грешке од 0.05 ($\alpha = 0,05$) и бета грешке 0.2 (последично, снага студије 80%), за однос испитаника у групама 1:1, коришћењем G-Power 3.1.2 рачунарског програма. Укупна величина узорка утврђена је на 78 испитаника (по 39 испитаника у свакој групи).

2.4.6. Статистичка анализа

Комплетна статистичка анализа података ће бити урађена у статистичком компјутерском програму ИБМ пакет „SPSS“, верзија 24 “*Statistical Package for the Social Sciences*“. Нумеричка обележја биће приказана преко средњих вредности (медијана, аритметичка средина) и мера варијабилитета (стандардна девијација, опсег вредности).

Атрибутивна обележја ће бити приказана коришћењем фреквенција и процената.

Рачунаће се туморски одговор на терапију, као и укупно преживљавање “OS”, преживљавање без прогресије болести “PFS” и стопа смртности. “Cox” регресијом тестираћемо утицај појединих варијабли на “OS” и “PFS”. Корелација између варијабли ће бити испитана уз помоћ Пирсове или Спирманове корелације у зависности од нормалности расподеле података, а јачина корелације ће бити процењивана на основу стандардних Кохенових критеријума: $r > 0,5$ веома јака корелација; $r: 0,3 - 0,49$ средње јака корелација; $r < 0,29$ слаба корелација. Све анализе ће бити процењене на нивоу статистичке значајности од $p < 0,05$. Након статистичке обраде података резултати ће бити представљени табеларно и графички. Резултати ће се сматрати статистички значајним уколико је $p \leq 0,05$.

2.5. Значај истраживања за развој науке

Резултати ове докторске тезе допринеће утврђивању клиничког значаја салваж радиотерапије уз примену симултаног интегралног буста код пацијената са иноперабилним

немикроцелуларним карциномом плућа и локорегионалном прогресијом болести након примењеног лечења у односу на стандардно фракционисану ЗДЦРТ у виду ефикасности (бољи туморски одговор, дуже времена до локалне прогресије болести, а вероватно и дужим временом преживљавања) и токсичности (исти или нижи степен акутних компликација код пацијената са примењеним симултаним интегралним бустом). Уколико добијени резултати буду афирмативни, очекује се да ће ова студија подстаћи многе радијационе онкологе да користе ову технику приликом лечења локално узнапредовалог карцинома плућа, а и да отвори пут даљим истраживањима у смислу измена стандардног фракционисања и ескалације дневне дозе у сврху већег бенефита за пацијента у виду побољшања квалитета и квантитета живота.

Такође ескалација дневне дозе доводи до краћег укупног времена, у данима, проведеног на зрачењу, што поред смањења трошкова зрачења доводи и до скраћивања листе заказаних пацијената, чије је постојање и основни проблем за спровођење радиотерапије у оптималном временском оквиру у Републици Србији.

2.6. Образложење теме и оригиналност идеје

Због своје учесталости, као и чињенице да спада у групу најсмртоноснијег облика карцинома, карцином плућа је значајан здравствени проблем у целом свету. По последњим резултатима *Globocan*-а годишње се у свету дијагностикује око 2 милиона новооболелих од карцинома плућа, а умре око 1.6 милиона. Упркос побољшањима у лечењу претходних деценија, преживљавање пацијената са карциномом плућа је и даље лоше. Средње преживљавање болесника са локорегионалним, нелеченим немикроцелуларним карциномом болести је четири до пет месеци, а на годишњем нивоу стопа преживљавања износи свега 10%. Анализа процене клиничког одговора тумора на зрачну терапију након три месеца, време до прогресије болести, време укупног преживљавања на крају периода праћења, стопа смртности и фреквенца и степен акутних и субакутних радиотерапијских компликација допринеће утврђивању клиничког значаја салваж радиотерапије.

Будући да у релевантним секундарним базама података има веома мали број студија које проучавају ефикасност и токсичност салваж радиотерапије уз примену симултаног интегралног буста код пацијената са иноперабилним немикроцелуларним карциномом

плућа и локорегионалном прогресијом болести, код којих је лечење спроведено “фиелд ин фиелд“ техником, мишљења смо да би спровођење истраживања овакве тематике значајно допринело разјашњењу свих недоумица и бити од практичне користи овој групи пацијената.

2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата

Бојан Радојичић, рођен је 30.01.1975.године у Београду. Основну школу, као и XIII Београдску гимназију завршио је у Београду. Медицински факултет у Београду уписао је школске 1994/1995. године и дипломирао 2001.године. Приправнички стаж од годину дана обавио на ВМА и положио стручни испит. Запослен у Министарству одбране Републике Србије, прво као санитетски официр - лекар, потом као специјалиста радиологије са радиотерапијом на Војномедицинској академији. Тренутно члан Ковид тима у Војној Ковид болници Карабурма. По положеном специјалистичком испиту из радиологије са радиотерапијом на ВМА, уписао докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, смер Онкологија. Усмени испит положио 2013.године. Ужу специјализацију из онкологије положио 2020.године, чиме је стекао назив субспецијалиста онколог. Члан СЛД – радиолошка секција, УРС, ESR, ESTRO, IASLC, СДИР, ISIORT. Аутор и коаутор већег броја радова објављених у домаћим и страним часописима и презентованих на конгресима у земљи и иностранству. Публиковао је као први аутор један рад у целини у часопису категорије M23 на једном од водећих светских језика, чиме је испунио услов за пријаву докторске дисертације:

- **Radojičić B, Radojičić M, Mišović M, Kostić D.** Clinical outcome and side effects of concomitant chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced inoperable NSCLC: Our experiences. *Vojnosanit pregl.* 2021; doi: 10.2298/VSP210102038R.

3. Предлог ментора

За ментора докторске дисертације предлаже се доц. др Дејан Костић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Радиологија.

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

Објављени радови:

1. Clinical outcome and side effects of concomitant chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced inoperable non-small cell lung cancer: Our experiences. Radojičić B, Radojičić M, Mišović M, **Kostić D**. *Vojnosanit Pregl* 2021; doi: 10.2298/VSP210102038R.
2. Sekulić I, Jovanovski A, **Kostić D**, Stošić S, Bošković-Sekulić J, Stevanović J, Rančić N. Therapeutic role of selective preoperative embolization in patients with paragangliomas of head and neck. *Vojnosanit Pregl*. 2021;78(7):775-81.
3. Stojanović S, Spasić A, Basta-Nikolić M, **Kostić D**, Karać M, Turkalj I. Brain arteriovenous malformations. *Vojnosanit Pregl*. 2019;76(2):1274-83.
4. Kozić D, Lemajić-Komazec S, Bjelan M, Boban J, Sotirović-Seničar S, **Kostić D**. Radiološke karakteristike bilateralnog vestibularnog neuritisa. *Vojnosanit Pregl*. 2019;76(2):216-8.
5. Koprivšek K, Bjelan M, Lučić M, **Kostić D**, Šveljo O, Kozić D. Unilateral, frontal polymicrogyria and supratentorial white matter microcysts in fetus with Joubert syndrome and related disorders: Prenatal diagnosis with magnetic resonance imaging. *Vojnosanit Pregl*. 2020;77(10):1093-6.
6. Perić P, Pavličević G, Ostojić J, **Kostić D**, Nikolajević S, Šupić G, Magić Z, Radovinović-Tasić S. Sinhroni maligni multicentrični gliom mozga sa atipičnom neuroradiološkom prezentacijom i komparativno dugim preživljavanjem - prikaz bolesnika i pregled literature. *Vojnosanit Pregl*. 2018;75(4):414-21.
7. Kostić S, Kolić I, Raičević R, Stojanović Z, **Kostić D**, Dinčić E. Insulinska rezistencija kod nelečenih bolesnika sa multiplom sklerozom. *Vojnosanit Pregl*. 2017;74(6):564-71.
8. Kostić S, Pasovski V, Krsmanović Z, Bošković Z, **Kostić D**, Jovanovski A, Jović-Stošić J. Bilateral hippocampal infarction and amnesia: A case report. *Vojnosanit Pregl*. 2015;72(6): 545-51.
9. **Kostić D**, Brkić-Georgievski B, Jovanovski A, Kostić S, Ivetić D, Sekulović L. Posterior reversible encephalopathy syndrome - A case report. *Vojnosanit Pregl*. 2015;72(8):735-9.

4. Научна област дисертације:

Медицина. Онкологија.

Предмет истраживања се односи на испитивање клиничког значаја салваж радиотерапије уз примену симултаног интегралног буста код пацијената са иноперабилним немикроцелуларним карциномом плућа и локорегионалном прогресијом болести након примењеног лечења у односу на стандардно фракционисану ЗДЦРТ у виду њене ефикасности и токсичности. Предмет истраживања, циљ и постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању су међусобно усклађени, а предложени ментор има научне компетенције које су подударне са предметом истраживања.

5. Научна област чланова комисије:

1. **Проф. др Радиша Војиновић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, председник

2. **Проф. др Весна Станковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан

3. **Доц. др Небојша Марић**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

Сви предложени чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Бојана Радојичића имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

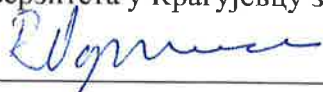
ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове, комисија закључује да кандидат Бојан Радојичић испуњава све услове прописане Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука да приступи изради докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија је јасна и прецизна. Ради се о оригиналном научном делу.

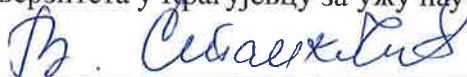
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Бојана Радојичића под називом „Клинички значај симултаног интегралног буста у оквиру салваж радиотерапије пацијената са немикроцелуларним карциномом плућа и иноперабилним медијастиналним релапсом болести“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

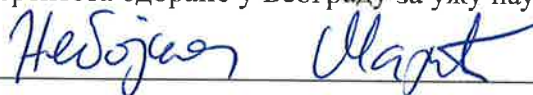
Проф. др Радиша Војиновић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, председник



Проф. др Весна Станковић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан



Доц. др Небојша Марић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије
Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан



У Крагујевцу, 04.04.2022.године