

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАУЧНО НАСТАВНОМ ВЕЋУ**

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

|            |              |
|------------|--------------|
| ПРИМУЉЕНО  | 24. 06. 2020 |
| Оригинално | Својеручно   |
| 05         | 5071/1       |
|            | Предност     |

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-93/35 од 19.02.2020. именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Славице Марић под називом:

**„Процена клиничког значаја четири димензионалне компјутеризоване томографске симулације у планирању оптималне технике зрачења локорегионалног узнапредовалог тумора плућа“**

На основу одлуке Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, формирана је Комисија у саставу:

1. Доц. др Радиша Војиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, председник;
2. Проф. др Иван Чекеревац, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан;
3. НС др Јелена Стојшић, научни сарадник Института за онкологију и радиологију Србије за ужу научну област медицинске науке-онкологија, члан;
4. Доц. др Милош Годоровић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Судска медицина, члан;
5. Доц. др Александар Даговић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка онкологија, члан.

На основу увида у предложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, следећи

## **2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

Кандидат др Славица Марић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за пријаву докторске дисертације.

### **2.1 Кратка биографија кандидата**

Др Славица Марић рођена је 16.11.1968. у Мостару, Босна и Херцеговина. Основну школу завршила у Мостару 1983. године, Гимназију у Мостару завршила 1987. године. Медицински факултет у Београду завршила је 11.07.1995. године (до 1991 године студирала на Медицинском факултету у Сарајеву). Обавезан лекарски стаж је обавила у Клиничком центру Црне Горе у Подгорици и Дому здравља Подгорица, а стручни испит за доктора медицине положила је 1997. године у Министарству здравља у Подгорици. Специјалистичке студије из области Радиологија завршила и положила специјалистички испит 31.05.2004. године на Институту за онкологију и радиологију Клиничког центра Србије у Београду, те стекла стручни назив специјалиста радиологије за потребе радиотерапије. Од 2005-2010. године радила на Клиници за онкологију и радиотерапију КЦ Црне Горе у Подгорици. Од 2010. године запослена као специјалиста радиолог-радиотерапеут ИМС Бања Лука - Центар за радиотерапију. Од 2017. године Одговорно лице за праћење нежељених дејстава медицинских средстава ИМС Бања Лука, те Председник управног одбора Специјалне неуролошке болнице Affidea Београд. Магистарске студије уписала на Медицинском факултету у Бања Луци 2011. године. Магистар медицинских наука од 29.01.2016. - одбрана магистарског рада „Значај Интензитетом модулисане зрачне терапије у радикалном третману карцинома простате“ на Медицинском факултету у Бања Луци. Докторске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу уписала 2017. године.

Током 2014. године боравила у студијској посети 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 део тима за имплементацију IGRT технике у ИМС Бања Лука. Аутор поглавља Радиотерапија малигних тумора плућа, те аутор поглавља Радиотерапија урогениталних тумора - књига Радијациона онкологија у издању Медицинског факултета у Бања Луци издата јануара 2020. год.

Од 2010. године члан је Коморе Доктора медицине Републике Српске, члан је Европског удружења радијационих онколога - ESTRO, Интернационалног удружења за истраживање карцинома плућа - IASCLC. Током професионалне каријере учествовала је као аутор или коаутор више научних радова који су објављени у домаћим и страним часописима са SCI листе. Предавач на међународним скуповима Adriatic уролошки форум, AROME - ESO Joint Consensus Conference.

## 2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

### Наслов:

„Процена клиничког значаја четири димензионалне компјутеризоване томографске симулације у планирању оптималне технике зрачења локорегионалног узнапредовалог тумора плућа“

### Предмет:

Планирано истраживање ће компарирати Интензитетом модулисану зрачну терапију IMRT, Волуметријски модулисану зрачну терапију VMAT које су базиране на четири димензионалној компјутеризованој томографској симулацији - 4DCT симулацији и Тродимензионалну конформалну зрачну терапију 3DCRT базирану на класичној СТ симулацији, у циљу евалуације оптималне технике зрачења у радикалном третману локално узнапредовалог карцинома плућа.

### Хипотезе:

- IMRT, VMAT технике које се базирају на 4DCT симулацији омогућавају максималну конформалност, прецизност и хомогеност у планираном циљном волумену, те адекватну покривеност планираног циљног волумена у односу на 3DCRT технику базирану на класичној СТ симулацији, уз евидентан дозиметријски бенефит.
- IMRT, VMAT технике које се базирају на 4DCT симулацији анализом дозноволумних параметара експозиције органа од ризика, указују на предност примене ових техника у третману локално узнапредовалог карцинома плућа уз адекватну поштеду органа од ризика у односу на 3DCRT технику, те последично снижен токсичитет на органе од ризика. Компарацијом акутних и хроничних нежељених ефеката IMRT и VMAT технике показати која техника редукује развој пнеумонитиса и езофагитиса, те представља оптималну технику у смислу редукције акутних и хроничних нежељених ефеката на околне органе од ризика.

## 2.3 Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини као први аутор на енглеском језику категорије M51, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- **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. 2019; doi: 10.2478/sjecr-2019-0046. M51**

## 2.4 Преглед стања у подручју истраживања

Радиотерапија игра важну улогу у третману локално унапредовалог карцинома плућа самостално или у комбинацији са хемотерапијом. Овој групи припадају пацијенти III клиничког стадијума болести (IIIА, IIIВ, IIIС). 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 ефикасан начин постизања високе туморске дозе без повећања дозе на околне критичне структуре.

Интензитетом модулисана зрачна терапија је савремена техника које је све више у употреби у модерним радиотерапијским центрима. Суштина IMRT технике је могућност постизања оптималне дистрибуције терапијске дозе која је својим обликом у поређењу са 3DCRT још више прилагођена волумним варијацијама облика тумора. Волуметријски модулисана лучна терапија-VMAT техника испоручује радијациони сноп, тако да омогућава варијације у брзини гентрија, висини дозе и позицијама и облику третманског отвора. 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. Сумирани резултати више објављених ретроспективних студија показују клинички бенефит код пацијената планираних 4D/IMRT у компарацији са 3DCRT техником. RTOG 0617 даје важне резултате који указују на редукацију токсичитета и унапређен квалитет живота код пацијената планираних IMRT техником. Bree et al. презентовали су студију која је компарирала 3DCRT са IMRT и VMAT техником. Резултати ове студије су показали бољу конформалност дозне дистрибуције IMRT и VMAT технике у поређењу са 3DCRT. Међутим, дозиметријске разлике између VMAT и IMRT су мање изражене, подаци из студија указују да IMRT и VMAT омогућавају еквивалентну дозну хомогеност, конформалност у планираном циљном волумену. Резултати студија које компарирају IMRT и VMAT у погледу поштеде околних органа од ризика се разликују и нема јасних препорука која техника даје боље резултате у погледу редукације акутних и хроничних нежељених ефеката.

## 2.5 Значај и циљ истраживања

### Значај студије :

Ово истраживање би требало дати значајне резултате у погледу избора оптималне технике зрачења локално унапредовалог карцинома плућа, те указати на важност имплементације четири димензионалне компјутерске томографске симулације у планирању радиотерапијског третмана.

### Циљеви студије су:

- Компарација дозно волумних параметара експозиције планираног циљног волумена анализираних техника зрачења тумора плућа: 3DCRT, IMRT, VMAT.

Компарирани вредности ће бити: D95%, D50%, D98%, D2% за све технике зрачења.

- Компарација вредности запремине планираног циљног волумена PTV, макроскопског циљног волумена GTV изражене у  $\text{cm}^3$  за наведене технике зрачења, као и односа планирани циљни волумен/плућа PTV/TL, макроскопски циљни волумен/плућа GTV/TL за наведене технике зрачења.
- Компарација дозно волумних параметара експозиције органа ризика за наведене технике зрачења: IMRT, VMAT, 3DCRT. Компарација дозноволумних параметара за орган ризика плућа (V5, V10, V20, MLD - средња доза). Орган ризика једњак (V50, MED - средња доза), Срце - (V40, V60). Компарација за орган ризика кичмена мождина (максимална доза).
- Компарација акутних и хроничних нежељених ефеката радиотерапијског третмана (плућа, једњак) код пацијената третираних IMRT техником и пацијената третираних VMAT техником.

## 2.6 Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Тродимензионална конформална радиотерапија уз класичну компјутеризовану томографску симулацију у режиму слободног дисања је данас у употреби у рутинској клиничкој пракси у већини радиотерапијских центара. Радиотерапијско планирање третмана на компјутеризованој томографској - СТ симулацији која је урађена током слободног дисања има одређене лимите. 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 4D/IMRT у компарацији са 3DCRT техником. Резултати Мета анализе која је компарирала ове технике показују да је IMRT техника не-инфериорна у односу на 3DCRT, те редукује ризик од настанка пнеумонитиса. Ретроспективно истраживање клиничких ефеката и токсичитета технике 4D/VMAT је показало да ова техника даје могућност испоруке радикалне дозе уз прихватљив ниво токсичитета. Резултати студија које компарирају IMRT и VMAT у погледу поштеде околних органа од ризика су контрадикторни. Клиничке студије које ће показати ефикасност и компарабилност ове две технике су веома важне, за сада нема јасног консензуса око тога која је техника ефикаснија.

## 2.7 Методе истраживања

### 2.7.1 Врста студије

Истраживање ће бити реализовано као клиничка опсервациона кохортна студија. Клиничка студија ће се обавити у Интернационал Медицал Центерс ИМС-Центар за радиотерапију Бања Лука. Подаци ће се скупљати ретроспективно и проспективно. Пацијенти се одабирају након доласка на радикалан зрачни третман по одлуци пулмолошко онколошког конзилијума. За ово истраживање добијена је сагласност Етичког одбора ИМС-Центар за радиотерапију Бања Лука.

### 2.7.2 Популација која се истражује

Популација која се истражује су пацијенти код којих је патохистолошки потврђен локално унапредовали немикроцелуларни и микроцелуларни карцином плућа, који долазе на зрачни третман по конзилијарној одлуци пулмолошко онколошког конзилијума КЦ Бања Лука. Пацијенти ће бити подељени у две студијске клиничке групе (група А и група Б) код којих се планира и спроводи радикалан зрачни третман.

Код пацијената у првој групи  $N=35$  (група А) планира се радикалан третман VMAT техником уз 4DCT симулацију. Код пацијената у другој групи  $N=35$  (група Б) планира се радикалан третман IMRT техником уз 4DCT симулацију. За пацијенте обе клиничке групе ће бити планиран и урађен 3DCRT план на СТ серији FB - слободно дисање, ради компарације дозиметријских параметара радиотерапијског плана.

### 2.7.3 Узорковање

Пацијенти ће бити укључени у студију по типу згодног узорка, односно сви они који испуне критеријуме укључења и искључења биће укључени у анализу. Две анализиране групе ће имати уједначен број пацијената мушког и женског пола, старосне доби 45-80 година. Испитивање ће се обављати приликом редовног рада у ИМС Бања Лука – Центар за радиотерапију. Одлуку о техници зрачења доноси ординирајући радијациони онколог након увида у опште стање пацијента, функционални плућни статус и локални налаз на плућима. Пацијенти са тумором централне локализације већег волумена су кандидати за VMAT третман. Након њиховог пристанка који ће се верификовати потписом, биће узета анамнеза и верификовати клинички локално унапредовали немикроцелуларни и микроцелуларни карцином плућа. Регистроваће се варијабле значајне за болест. У студији ће учествовати пацијенти који испуњавају следеће критеријуме за укључивање: (1) Пацијенти са патохистолошком дијагнозом немикроцелуларног (NSCLC) и микроцелуларног карцинома плућа ( SCLC) (2) Локално унапредовали NSCLC, SCLC радикалан приступ са или без хемотерапије. Код пацијената којима је индикована HT, радиотерапијски третман ће започети након четири циклуса HT (3) Пацијенти који припадају следећим клиничким групама: Стадијум IIIA-T1a-c, T2a,b N2M0, T3N1M0, T4N0,N1M0 Стадијум IIIB-T1a-c, T2a,b N3M0, T3,T4 N2M0 Стадијум IIIC- T3,T4

N3M0 (4) CT скен грудног коша и абдомена или PET CT иницијални, те код пацијената који су примали хемотерапију компаративни дијагностички CT скен или PET CT скен (5) У студију су укључени пацијенти (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) статуса 0-2. Током првог разговора са пацијентом и клиничке процене одређен је ECOG статус пацијента. Критеријуми за искључивање пацијента из клиничког испитивања биће следећи: (1) Карцином плућа друге хистологије осим NSCLC и SCLC (2) Метастатски NSCLC, SCLC, са палијативним приступом у терапији (3) Клинички стадијуми болести IA, IB, IIA, IIB, IV, IVA, IVB (4) У студију нису укључени пацијенти ECOG статуса 3.

#### 2.7.4 Варијабле које се мере у студији

##### Независне варијабле

- Основне карактеристике пацијента и клинички параметри на пријему пол, старосна доб, опште стање, коморбидитети;
- Локализација тумора (лево, десно, горњи, средњи, доњи плућни режањ);
- Патохистолошки верификован немикроцелуларни и микроцелуларни карцином плућа;
- Локорегионални узнапредовали карцином плућа, верификован TNM стадијум IIIA, IIIB, IIIC;
- Иницијални CT скен грудног коша или PET CT, те код пацијената који су примали HT компаративни дијагностички CT скен или PET CT скен;
- Дозно волумни хистограм. Квалитет сваког радиотерапијског плана те процена о спроводљивости истог се доноси након адекватне анализе дозно волумног хистограма, који представља важан концепт који се користи у планирању и евалуацији радиотерапијског третмана;
- Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Критеријуми токсичних нежељених ефеката.

##### Зависне варијабле

- Вредности дозно волумних параметара експозиције планираног циљног волумена за сваког пацијента: D95%, D2%, D98%, D50%
- Вредност планираног циљног волумена и макроскопског циљног волумена изражена у  $\text{cm}^3$  - 4DCT симулација (IMRT, VMAT) vs free-breathing симулација (3DCRT)
- Индекс хомогености и индекс конформалности који показују дозиметријски квалитет плана те везу између изодозне дистрибуције и циљног волумена.
- Вредности дозно волумних параметара органа од ризика (једњак, плућа, кичмена мождина)
- Акутни и хронични нежељени ефекти.

Евалуација ће бити урађена на дозно волуменом хистограму следећих вредности: D95% минимална доза коју прими 95% планираног циљног волумена, D50% - средња доза коју прими планирани циљни волумен, D2% минимална доза коју прими 2% планираног циљног волумена или највећа апсорбована доза у минималном волумену планираног циљног волумена, D98% минимална доза коју прими 98% планираног циљног волумена или најнижа апсорбована доза у највећем волумену. Индекс хомогености евалуира хетерогеност дозе у третманском волумену и дефинише се као  $HI = D2\% - D98\%$  дељено са D50%. Индекс конформалности указује на адекватно покривање планираног циљног волумена и минималну ирадијацију околног здравог ткива. Што су вредности ближе 1 указују на бољу конформалност и покривеност планираног циљног волумена. Дозно волумна ограничења за орган од ризика плућа (V5<65% нпр. дозу од 5 Греја треба да прими мање од 65% волумена плућа, V10<45%, V20<40%, MLD-средња доза на плућа <20, V20-50% ипсилатерално плућно крило, 30%-контралатерално плућно крило, 40% - за десно и лево плућно крило. Дозно волумна ограничења за орган од ризика једњак (V50<50%, MED средња доза на једњак <34 Греја), орган од ризика срце (V40<80%, V60<30%), орган од ризика кичмена мождина (максимална доза<50 Греја), пацијенти планирани VMAT и IMRT техником долазе на редовне седмичне контроле када се прате и нотирају акутни нежељени ефекти током трајања зрачног третмана. Акутни нежељени ефекти плућа- Градус 0-без нежељених ефеката Градус 1- Умерени симптоми, суви кашаљ, диспнеа Градус 2- Перзистентан кашаљ који захтева антитусике, диспнеа при минималном напору али не у миру Градус 3- Упоран кашаљ који не одговара на антитусике, диспнеа при мировању, клинички или радиолошки знаци пнеумонитиса, повремено оксиген терапија и стероидни лекови. Градус 4- изражена респираторна инсуфицијенција, континуирано кисеоник или асистирана вентилација. Акутни нежељени ефекти једњак - Градус 1- минимална дисфагија која захтева локални анестетик или анелгетик, умерена дијета Градус 2- умерена дисфагија која захтева наркотски аналгетик, течна дијета Градус 3- Изражена дисфагија са губитком телесне тежине више од 15% телесне тежине у односу на почетак третмана, назогастрична сонда, ив инфузије, хипералиментација Градус 4- Комплетна опструкција, улцерација, перфорација, фистула. Пацијенти ће бити проспективно евалуирани на свака два месеца до 6 месеци након завршеног зрачног третмана ради нотирања хроничних нежељених ефеката. Хронични нежељени ефекти орган од ризика плућа Градус 0- Без нежељених ефеката Градус 1- Асимптоматски или умерени симптоми, суви кашаљ Градус 2- Умерена симптоматска фиброза или пнеумонитис (изражен кашаљ), изражен радиографски приказ Градус 3 Значајна симптоматска фиброза или пнеумонитис, значајне радиографске промене Градус 4- Значајна респираторна инсуфицијенција, континуирана примена кисеоника, асистирана вентилација. Хронични нежељени ефекти орган од ризика једњак Градус 0- без нежељених ефеката Градус 1- Умерена фиброза, блаже тегобе при гутању чврсте хране, без присутног бола Градус 2-Тешкоће при гутању чврсте хране, користи получврсту храну Градус 3- Значајна фиброза, могуће прогутати само течност, бол при гутању, неопходна дилатација Градус 4-Некроза, перфорација, фистула.

Увидом у клиничко стање пацијента и достављене радиолошке налазе нотирају се акутни и хронични нежељени ефекти или њихово одсуство.



### 2.7.5 Снага студије и величина узорка

Снага студије и величина узорка израчуната је на основу података о третману пацијената са дијагнозом локално узнатредовали карцином плућа различитим радиотерапијским техникама публикованих у студијама сличног дизајна.

На основу стандардних статистичких параметара (снага студије 80% 0.80, вероватноћа алфа грешке 0.05 двострано тестирање, једнаке величине група), да би се пронашла статистички значајна разлика дозиметријских вредности средње вредности дозе на орган од ризика једнак планираних техника зрачења (IMRT  $18.3 \pm 6.7$  Gy и 3DCRT  $27.8 \pm 10.1$ ) Gy, израчуната је потребна величина узорка т-тестом за независне узорке користећи G-Power test 3.1 - 14 пацијената по групи (величина ефекта 1.1084).

Да би се пронашла статистички значајна разлика дозиметријских вредности индекса конформалности планираних техника зрачења (IMRT  $1.17 \pm 0.02$  3DCRT  $1.35 \pm 0.19$ ) потребно је 10 пацијената (величина ефекта 1.3342). Да би се пронашла статистички значајна разлика дозиметријских вредности средње вредности дозе на орган од ризика плућа планираних техника зрачења (IMRT  $14.4 \pm 2.3$  Gy и VMAT  $12.5 \pm 2.2$  Gy, израчуната је потребна величина узорка т-тестом за независне узорке користећи G power test 3.1 - 24 пацијената по групи (величина ефекта 0.84423). У актуелном испитивању планирани број пацијената за сваку групу је 35 пацијената.

### 2.7.6 Статистичка обрада података

Подаци који буду прикупљени у поступку истраживања, биће обрађени статистички у једном од најзаступљенијих софтверских пакета IBM SPSS Statistics. Све атрибутивне варијабле ће бити представљене у виду фреквенци одређених категорија а статистичка значајност међу појединим категоријама ће бити тестирана Хи квадрат тестом. Све континуалне варијабле ће бити представљене у облику средње вредности  $\pm$  стандардна девијација, док ћемо за разлике у континуалним варијаблима користити Студентов т-тест за независне или зависне узорке, или Ман Витнијев или Вилкоксонов тест у зависности од нормалности расподеле која ће бити проверена на основу Коломоргов-Смирновљевог теста. Ако се укаже потреба радиће се тестови ANOVA и непараметријске алтернативе. Централни део статистичке обраде односи се на статистичко закључивање. Резултати статистичке анализе ће бити приказани у виду апсолутних и релативних показатеља, те мерама централне тенденције и дисперзије. Сви резултати ће бити представљени нумерички, табеларно, графички и на сликама. У анализи резултата статистичких тестова значајним вредностима сматраће се вредности  $p < 0.05$ .

### 2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Очекивани резултати би требали показати дозиметријски 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.

Такође резултати би требали показати дозиметријски бенефит вредности дозно волумних ограничења на органе од ризика плућа, срце, једњак, кичмена можина код пацијената планираних 4D/IMRT, 4D/VMAT техником, те последично нижи токсичитет третмана (акутни и хронични), у односу на групу пацијената планираних 3DCRT техником. Компарација величине планираног циљног волумена за IMRT, VMAT, 3DCRT технику, би требала показати да 4DCT симулација даје могућност за прецизније контурирање циљног волумена, те уз последичну редукцију маргина, резултира мањем волумену плућа који ће бити изложен радиотерапијском третману.

## 2.9 Оквирни садржај дисертације

У раду се компарирају различите радиотерапијске технике и резултати рада би требали показати предност IMRT, VMAT технике које се базирају на 4DCT симулацији у односу на 3DCRT технику која је базирана на класичној СТ симулацији у радикалном третману локално унапредовалог карцинома плућа.

Досадашњи подаци у литератури показују да IMRT, VMAT техника омогућавају скоро еквивалентну хомогеност и конформалност дозе у планираном циљном волумену, док су резултати контрадикторни, када је у питању поштеда органа од ризика. Клиничке студије које ће компарирати ефикасност ове две технике су веома важне, за сада нема јасног консензуса око тога која је техника ефикаснија. Имајући у виду да пацијенти са локално унапредовалим карциномом плућа имају велике радијационе волумене, велики је изазов испоручити радикалну дозу уз задовољена дозно волумна ограничења за околне органе од ризика. Иновативне технике базиране на 4DCT симулацији IMRT и VMAT то омогућавају. Ово истраживање би требало дати значајне резултате у погледу избора оптималне технике зрачења локално унапредовалог карцинома плућа.

### 3. Предлог ментора:

За ментора се предлаже Проф др Снежана Лукић, професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 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:

1. Mijailovic M, **Lukic S**, Jankovic S. Arterial Embolisation Of Uterine Fibroids:Case Series. J BUON 2010;15:704-707.
2. Markovic Z, Markovic B, Mladenovic A, Mijailović M, **Lukić S**. Balloon dilatation and insertion of temporary coated stents using a retrograde approach in patients with irreversible strictures of the distal ureter. Jpn J Radiol. 2010;28(9):695-9.
3. **Lukić S**, Mijailović M, Marković Z, Janković SM, Nikolić R. Embolization of ruptured intracranial aneurysms with detachable coils: case series. Jpn J Radiol. 2011;29(2):92-7.
4. Popovic P, Surlan-Popovic K, **Lukic S**, Mijailovic M, Jankovic S, Kuhelj D. Percutaneous imaging-guided radiofrequency ablation of small renal cell carcinoma: techniques and outcomes of 24 treatment sessions in 18 consecutive patients. J BUON. 2011;16(1):127-32.
5. Popovic P, **Lukic S**, Mijailovic M, Salapura V, Garbajs M, Surlan Popovic K. Percutaneous radiofrequency ablation of small renal cell carcinoma: technique, complications, and outcomes. J BUON. 2012;17(4):621-6.
6. Mijailovic M, **Lukic S**, Laudanovic D, Folic M, Folic N, Jankovic S. Effects of nimodipine on cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated by endovascular coiling.. Adv Clin Exp Med. 2013; 22:101–109.
7. Surlan Popovic K, **Lukic S**, Popovic P. Pretreatment perfusion CT and CT volumetry in squamous cell carcinoma of the head and neck region. J BUON. 2014;19(4):937-43.
8. **Lukic S**, Jankovic S, Popovic KS, Bankovic D, Popovic P, Mijailovic M. Analysis of risk factors for perifocal oedema after endovascular embolization of unruptured intracranial arterial aneurysms. Radiol Oncol. 2015;49(4):341-6.
9. Jankovic S, **Lukic S**. Antiepileptic potential of ganaxolone. Vojnosanit Pregl. 2017;74(5):467–75.

#### 4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Радиологија, Радиотерапија - Радијациона онкологија

#### 5. Научна област чланова комисије

1. Доц. др Радиша Војиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, председник;
2. Проф. др Иван Чекеревац, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан;
3. ИС др Јелена Стојшић, научни сарадник Института за онкологију и радиологију Србије за ужу научну област медицинске науке-онкологија, члан;
4. Доц. др Милош Тодоровић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Судска медицина, члан;
5. Доц. др Александар Даговић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка онкологија, члан.

#### ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Славица Марић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна. Ради се о оригиналном научном раду чији је циљ евалуација оптималне технике зрачења у третману локално унапредовалог карцинома плућа. Комисија сматра да ће предложена докторска теза кандидата др Славице Марић имати научни и практични значај и да ће добијени резултати допринети квалитету радикалног радиотерапијског третмана карцинома плућа.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата, Славице Марић, под називом „Процена клиничког значаја четири димензионалне компјутеризоване томографске симулације у планирању оптималне технике зрачења локорегионалног унапредовалог тумора плућа“ и одобри њену израду.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

**Доц. др Радиша Војиновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, председник



---

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



---

**НС др Јелена Стојшић**, научни сарадник Института за онкологију и радиологију Србије за ужу научну област медицинске науке-онкологија, члан



---

**Доц. др Милош Тодоровић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Судска медицина, члан



---

**Доц. др Александар Даговић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка онкологија, члан



---

У Крагујевцу, 06.03.2020.