

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊА ЛУЦИ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
ФАКУЛТЕТ:



Примљен	Образац	16. 7. 2020.
Орг. јед.	Број	Прилог
	18/4. 15/20	

**ИЗВЈЕШТАЈ**  
*о оцјени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације*

**I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ**

Орган који је именовао комисију: Наставно-научно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци.

Датум именовања комисије: 19.6.2019. године.

Број одлуке: 18/3.456/2019

Састав комисије:

1. Др Оливера Клисурин	Редовни професор	Биофизика
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду	предсједник	
Установа у којој је запослен-а	Функција у комисији	
2. Др Горан Марошевић	Доцент	Онкологија и Радиотерапија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци	члан	
Установа у којој је запослен-а	Функција у комисији	
3. Др Бранко Предојевић	Редовни професор	Нуклеарна физика
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Природно-математички факултет Универзитета у Бањој Луци	члан	
Установа у којој је запослен-а	Функција у комисији	
4.	Звање	Научно поље и ужа научна област
Презиме и име		
Установа у којој је запослен-а	Функција у комисији	

5.	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

## II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Горан (Душан) Коларевић
2. Датум рођења: 17.01.1968. Мјесто и држава рођења: Београд, Србија

### II.1 Основне студије

Година уписа:  Година завршетка:  Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: у Београд

Факултет/и: Физички факултет

Студијски програм: Физика

Звање: Дипломирани физичар за општу физику

### II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа:  Година завршетка:  Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: у Београду

Факултет/и: Физички факултет

Студијски програм: Физика

Звање: мастер Физичар-Општа физика

Научна област: Физика ласера

Наслов завршног рада: Истраживање интеракције зрачења CO<sub>2</sub> ласера са неметалима.

\*Одлуком Декана Физичког факултета у Београду (на основу одлуке Наставно-научног већа Физичког факултета донете на седници одржаној 26.12.2007. године), утврђује се да је раније стечени стручни назив, одговара називу мастер Физичар-Општа физика.

### II.3 Докторске студије

Година уписа:

Факултет/и: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

Студијски програм:

Број ЕЦТС до сада остварених:  Просјечна оцјена током студија:

#### II.4 Приказ научних и стручних радова кандидата

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија <sup>1</sup>
1.	<b>Коларевић Г, Јарош Д, Ђазић Д, Ђокановић Д</b> Whole brain irradiation with simultaneous integrated boost in treatment of oligometastatic brain disease. Војносанитетски преглед 2019; 76(7): 690-7. <a href="https://doi.org/10.2298/VSP161217145K">https://doi.org/10.2298/VSP161217145K</a>	Оригинални чланак у научном часопису
<i>Кратак опис садржине:</i> Увод/Циљ. Метастазе у мозгу се јављају код 20%–30% болесника са системском малигном болешћу. Циљ истраживања био је да се утврди да ли болесници са олигометастатском болешћу мозга, третирани зрачењем целог мозга (ВБРТ) у комбинацији са истовременим озрачивањем межданих метастаза (СИБметс), имају побољшано укупно преживљавање (клинички исход) у поређењу са болесницима из <i>Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9508</i> , третираним са ВБРТ и секвенцијалном стереотактичном радиохирургијом (СРС) межданих метастаза. Методе. Зрачење ВБРТ са СИБметс спроведено је волуметријски модулисаном лучном зрачном техником (ВМАТ), при чему је зрачење целог мозга спроведено дозом 20 Греја (Гу) у пет фракција уз симултано зрачење метастаза мозга са додатних 20 Гу у пет фракција. Анализирано је 15 болесника са претходно верификованим метастазама у мозгу (од 1 до 3 метастазе) помоћу компјутеризоване томографије/магнетне резонанције (ЦТ/МРИ), пречника мањег од 40 мм за највеће лезије. Резултати. Петнаест болесника је било обухваћено истраживањем, осам мушкараца и седам жена, просечне доби од 56,3 године. Према критеријумима RTOG Recursive Partitioning Analysis (РПА), три болесника су била у класи I, а 12 болесника у класи II. Четири болесника имала су једну метастазу, а 11 болесника две метастазе у мозгу. Израчунато средње време преживљавања (МСТ) било је $7.49 \pm 4,36$ месеци, без статистички значајне разлике у поређењу са резултатима RTOG 4508 (МСТ = 6,5 месеци) ( $p = 0.1975$ ). Стопа локалне контроле метастатске болести за седам болесника након три месеца била је 85,7%. Закључак. ВБРТ са СИБметс је клинички еквивалентан третману ВБРТ+СРС за пацијенте са олигометастатском болешћу мозга. У поређењу са ВБРТ+СРС, примена ВБРТ+СИБметс технике зрачења скраћује време лечења и побољшава комфор болесника.		
<i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> <input checked="" type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/> ДЈЕЛИМИЧНО		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	Игњић Т, Павичар Б, <b>Коларевић Г, Раногајец Ж.</b> Computer Tomography Tube Voltage and Phantom Dimensions Influence on the Number of Hounsfield Units. International Conference on Medical and Biological Engineering (СМВЕБИХ) 2019, Бања Лука. <a href="https://doi.org/10.1007/978-3-030-17971-7_17">https://doi.org/10.1007/978-3-030-17971-7_17</a>	Научни рад на скупу међународног значаја, штампан у зборнику радова

*Кратак опис садржине:* Хоунсфилд јединице (ХУ) су бездимензионалне јединице које се универзално користе у компјутерској томографији (ЦТ) за изражавање ЦТ бројева у стандардизованом и практичном облику. Калибрациона крива (ЦЦ) проведена у циљу

<sup>1</sup> Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публиковању научних публикација („Службени гласник РС“, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС“, бр. 102/14).

планирања радиотерапијског лијечења (ТПС) показује зависност ХУ-а од релативне електронске густине (РЕД). Процес планирања лијечења радиотерапијом темељ се на подацима из скупа података ЦЦ и линеарног акцелератора (Линац). РЕД је константно и специфично за сваки материјал, али ХУ се може мијењати у зависности од неколико чинилаца. Дозиметријски фантом у радиотерапији правилно представља људску анатомију и омогућава темељну анализу и сликовног и дозиметријског система. У сврху провере ЦЦ кориштена су два фантома: Цатпхан 504 и ЦИРС 062МА. Циљ рада био је проверити зависи ли ХУ од димензије фантома. Прво је скениран Цатпхан 504 фантом како би се потврдила методологија утврђивања ХУ. Након тога скениран је ЦИРС 062МА фантом који представља конфигурацију трбуха и главе. Анализом добијених резултата скенирања Цатпхан 504 фантом, закључено је да су вриједности ХУ исправно одређене, јер су резултати у складу с препорукама произвођача. На темељу резултата ЦИРС 062МА фантомског скенирања потврђена је ХУ овисност од напона у цијеви ЦТ симулатора. Уочена је значајна разлика у ХУ за материјале високе густине (од 135 ХУ) због различитих величина фантома.

*Рад припада проблематици докторске дисертације:*      **ДА**      **НЕ**      **ДЈЕЛИМИЧНО**

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	<p>Јарош Д, <b>Коларевић Г</b>, Савановић М, Марић С.  <i>Deep inspiration breath-hold radiotherapy for left-sided breast cancer after conserving surgery: dose reduction for organs at risk.</i>          Војносанитетски преглед 2019, On-Line-First (00):9-9.  <a href="https://doi.org/10.2298/VSP181123009J">https://doi.org/10.2298/VSP181123009J</a></p> <p><i>Кратак опис садржине:</i> Увод/Циљ: За пациенткиње са дијагнозом карцином лијеве дојке, значајан проблем представља доза коју ће примити срце, те повишен ризик за коронарну болест срца и друге нежељене ефекте. Како би смањили дозу на срце током зрачења тангенцијалним пољима, имплементирана је Дубоког Инспирајума и задржавање даха (ДИБХ) техником у нашем радиотерапијском центру. Циљ ове ретроспективне студије је поређење дозиметријских параметара ДИБХ технике на: срце, лијеву предњу десцендентну артерију (ЛАД) и ипсолатерално плућно крило (ИЛ), у односу на радиотерапијски третман током слободног дисања. Методе: Ретроспективно је анализирано двадесет пациенткиња које су озрачene ДИБХ техником у нашем радиотерапијском центру. За сваку пациенткињу су направљене двије серије компјутеризоване томографије, једна током слободног дисања и друга за ДИБХ технику. Планови су се састојали од два тангенцијална сегментна поља и једног директног поља са малим доприносом дозе. Урађена је компарација дозе на органе од ризика: срце, ЛАД и ИЛ. Резултати: Измјерена вриједност средње дозе на срце између слободног дисања и ДИБХ технике била је 5.17 Гу и 3.68 Гу (<math>p&lt;0.0001</math>), док је средња проценатна вриједност волумена која прима 25 Гу била 4.63% и 0.85% (<math>p&lt;0.0001</math>). Средња доза проценатна вриједност волумена која прима 20 Гу била је 15.16% и 13.26% (<math>p=0.0007</math>). Закључак: Увођење ДИБХ технике у радиотерапијски третман код пациенткиња са карциномом лијеве дојке статистички значајно смањује дозу коју ће примити околни органи од ризика, нарочито срце и ЛАД, уз оптималну покривеност циљног волумена.</p>	Оригинални чланак у научном часопису
<i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> <b>ДА</b> <b>НЕ</b> <b>ДЈЕЛИМИЧНО</b>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	<p><b>Коларевић Г</b>, Костовски А, Марић С, Јарош Д, Игњић Т, Крупка Ј,          Новак А, Кацари К, Параксевопоуло К.  <i>Establishing margins from clinical to planning target volume for low-risk</i></p>	Научни рад на скупу међународног

	cancer radiotherapy: a multi institutional study. Европски Конгрес Медицинске Физике, Копенхаген, Данска. Physica Medica 2018; 52: 152–3. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.06.481">https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.06.481</a>	значаја, штампан у зборнику радова
--	--	---

*Кратак опис садржине:* Сврха/Циљ ове студије био је утврдити вредноси између клиничког циљног волумена (ЦТВ) и циљаног волумена за планирање (ПТВ) код радиотерапије нискоризичног карцинома простате, у случају сликовно вођене радиотерапије (ИГРТ) у три радиотерапијска (РТ) центра.

Методе- Двадесет пацијента са нискоризичним карциномом простате одабрано је из сваког РТ центра за ретроспективни преглед. Прописана доза од 78 Гу у 39 фракција испоручена је волуметријски модулисаном лучном терапијом (ВМАТ). Припрема за претходну обраду примијењена је у складу с институционалним протоколом.

Компјутерска томографија с конусном споном (ЦБЦТ) свакодневно се упоређивала за компјутерском томографије (ЦТ) коришћеној за планирање, користећи два регистрационска протокола: подударање костију и простате (меко ткиво). На основу тих података израчунате су грешке позиционирања и кретање простате између фракције у три РТ центра. Подаци из литературе су за грешке делинеације и унутар фракцијског кретања, кориштени су за одређивање маргина ЦТВ-ПТВ за различите протоколе снимања (онлайн преклапање 2Д/2Д кости и онлайн ЦБЦТ или 2Д/2Д преклапање фидуцијалних маркера у простати).

Резултати - Стандардна девијација системских грешака у позиционирању била је у распону 1,6-3,0 mm, а случајна компонента грешке позиционирања од 1,8-3,0 mm. Укупни средњи помак простате, у односу на анатомију костију, у предњем/задњем (А/П), инфериорном/супериорном (И/С) и лијевом/десном (Л/Р) правцу, био је за:

1. РТ центар  $0,5 \pm 1,9$  (1 СД),  $0,1 \pm 0,8$  и  $0,1 \pm 0,7$  mm,
2. РТ центар  $0,1 \pm 1,4$  (1 СД),  $0,1 \pm 1,4$  и  $0,1 \pm 1,5$  mm, и
3. РТ центар  $0,6 \pm 2,2$  (1 СД),  $0,6 \pm 2,2$  и  $0,3 \pm 1,3$  mm.

Према модалитетима ИГРТ-а и учсталости кориштења, израчунате ЦТВ-ПТВ маргине А/П, И/С и Л/Р смјерова, су:

-за онлайн преклапање кости 2Д/2Д 7,4-9,1, 7,4-10,1 и 5,5-7,0 mm,  
-за онлайн ЦБЦТ или 2Д/2Д простате са фидуцијалним маркерима: 5,7, 7,0 и 5,0 mm, респективно.

Закључак - Код радиотерапије нискоризичног карцинома простате, ЦТВ – ПТВ маргине испод 10 mm не могу се сигурно користити без свакодневног преклапања неког ткива простате темељеног на ЦБЦТ, због повећаног ризика од неозрачивања ЦТВ-а. Уопштено, мање, прецизне маргине праћене дневним он-лайн корекцијама и ИГРТ-а, могу утјецити на локалну контролу и ниже стопе токсичности.

*Рад припада проблематици докторске дисертације:*  ДА  НЕ  ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
5.	Миљеуснић Д, Коларевић Г. Verification and correction of geometrical errors in modern external beam radiotherapy. Зборник радова Конгреса радијационе онкологије Србије 2018, Нови Сад. <a href="http://www.onk.ns.ac.rs/pdf/Abstract_book-SROC-2018.pdf">http://www.onk.ns.ac.rs/pdf/Abstract_book-SROC-2018.pdf</a>	Научни рад на скупу националног значаја, штампан у зборнику извода радова

*Кратак опис садржине:* Циљ модерне радиотерапијске (РТ) технологије и РТ технике је повећати вјероватност контроле тумора уз смањење зрачења нормалних околних ткива прецизним апликовањем дозе на циљни волумен. Прецизност и осигурување квалитета (QA) је

суштинска компонента модерне РТ-а, и само висока дозна конформалност ће дозволити ескалацију дозе до нивоа потребних за побољшање локалне контроле болести без повећања токсичности на здрава ткива. Иако је већина РТ процедура вођена сликом, свака од њих се може повезати с одговарајућом геометријском несигурношћу или грешком. Геометријске погрешке су представљене као одступање између предвиђене геометрије плана радиотерапије и стварне геометрије радиотерапијског лијечења. Укупна геометријска грешка састоји се од мањих грешака, које се уопштено могу класификовати као грешка позиционирања, кретање органа, грешка контурисања органа и техничко стање опреме. Јасно се мора разликовати систематска и случајна компонента ових грешака и њихов обим треба бити укључен у процес планирања лијечења и методологију верификације прецизност третмана различитим сликовно вођеним поступцима РТ (ИГРТ). Погрешке при мјерењу за одређену групу пацијената с порталом за снимање слика и правилна стратегија корекције омогућава предвиђање, минимизирање и држање под надзором већине геометријских грешака, побољшавајући прецизност третмана.

Рад припада проблематици докторске дисертације:  ДА  НЕ  ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
6.	Јарош Д, Коларевић Г, Параксевопоулou К, Кацари К. A failure mode and effect analysis of deep inspiration breath-hold for left-sided breast cancer radiation therapy. Европски Конгрес Медицинске Физике, Копенхаген, Данска. Physica Medica 2018; 52: 178–9. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.06.481">https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.06.481</a>	Научни рад на скупу међународног значаја, штампан у зборнику радова

*Кратак опис садржине:* Циљ ове студије био је процијенити могуће недостатке методе и анализирати њихове посљедице и ефекте при зрачењу у дубоком инспиријуму и задржавању даха. Методе. Модели неуспјеха и анализа учинака (ФМЕА), је корак по корак приступ за препознавање свих могућих грешака у процесу. Сваки корак пацијентовог РТ третмана за зрачење при дубоком инспиријуму је дефинисан и креирана су четири главна процеса: почетна клиничка процјена пацијента, ЦТ симулација, планирање РТ третмана и испорука зрачења. За сваки корак 4–16 потенцијалних грешака утврдио је мултидисциплинарни тим одговоран за ФМЕА. Свака потенцијална грешка за: вероватноћу појаве, потенцијалну озбиљност и како лако може се открити, је посебно бодована. Вредности ризик-приоритета бројева (РПН-ови) израчунати су као производ учестаности појављивања, степена озбиљности грешке и откривања на основу Таск Групе (ТГ) -100.

Резултати. РПН-ови су рангирали од највишег до најнижег. Свакодневни имиџинг и корекција позиционирања пацијента током лијечења, позиционирање и имобилизација пацијента и припрема пацијента и тренирање за методу дубоког инспиријума, имало је највише РПН 378, 210 и 168, респективно. Провера планирања лијечења од стране другог медицинског физичара, позиционирање пацијента и постављање упута у онколошком информацијском систему имао је најнижу оцјену РПН 10 и 32, респективно. Закључци. ТГ-100 препоручује да се ФМЕА може користити као алат за анализу ризика и опасности. ФМЕА евалуација методе зрачења у дубоком инспиријуму за карциноме лијеве дојке, може утицати значајно на побољшање процеса и повећање квалитета и сигурност испоруке лијечења. Додатно обрадити кораке с највишим РПН-овима и увести нове процедуре како би се вероватноћа за евентуалне грешке свела на најмању могућу мјеру.

Рад припада проблематици докторске дисертације:  ДА  НЕ  ДЈЕЛИМИЧНО

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
7.	<b>Коларевић Г,</b> Пантелић Г, Ивковић З, Лукач В, Ђелетић З. Контрола радиоактивне контаминације у СРЈ на локалитетима по којима су дејствовале НАТО снаге. Зборник радова III Конгреса ратне медицине са међународним учешћем (ратне и поратне посљедице) 2001, Бања Лука.	Научни рад на научном скупу националног значаја, штампан у целини

*Кратак опис садржине:* Завод за превентивну медицинску заштиту (ЗПМЗ)-Београд, као једну од својих делатности, врши дозиметријску контролу свих извора јонизујућих зрачења (превасходно оних који се користе у медицини) у својој зони одговорности.  
У току рата и непосредно по његовом окончању, екипа ЗПМЗ је обишла 34 гађана локалитетана на територији Србије и Грне Горе. При контроли Р-контаминације на полуострву Луштица, пронађени су пенетратори од осиромашеног уранијума (ПГУ-14/Б). Резултати мерења активности земљишта указују на контаминацију осиромашеним уранијумом где активности  $^{235}\text{U}$  и  $^{238}\text{U}$  премашују граничне вредности за наведене радионуклиде. Укупно је урађена 87 гамаспектрометријска анализа узорака земљишта, грађевинског материјала, делова НАТО пројектила,... Измерене јачине апсорбованих доза на свим локалитетима (осим на Луштици), кретале су се у границама природног фона 0.08-0.13 микроГу/час. Гамаспектрометријским анализама узорака (осим са Луштице), није пронађено присуство радионуклида изнад просечних природних нивоа уобичајених за наше поднвеље.

*Рад припада проблематици докторске дисертације:*   ДА           НЕ           ДЈЕЛИМИЧНО

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
8.	<b>Коларевић Г,</b> Еремић М, Ивковић З. Дозиметријска контрола авио мотора Випер МК 632-41. Зборник радова десетог Савјетовања из Биофизике 2001, Бања Лука.	Научни рад на научном скупу националног значаја, штампан у целини

*Кратак опис садржине:* У раду је изложена дозиметријска контрола и гамаспектрометријска анализа делова авио мотора Wiper (Rolls Royce) МК 632-46 школско борбеног авиона Супергалеб Г4 и МК 632-41 ловца бомбардера J-22 („Орао“). На спољашњој површини наведених мотора (кућиште уводника ваздуха, кућиште компресора, комора сагоревања и кућиште агрегата), детектована је јачина апсорбоване дозе до 250 пута већа од природног фона зрачења а гамаспектрометријском анализом (кућишта уводника ваздуха) измерена је специфична активност  $^{232}\text{Th}$  од 68.8 кБк/кг, чиме наведене делове мотора морамо сматрати радиоактивним материјалом (извором јонизујућег зрачења), а особе које раде на пословима машинске обраде, генералног ремонта и периодичне контроле техничке исправности истих, као лица професионално изложена јонизујућим зрачењима.

*Рад припада проблематици докторске дисертације:*   ДА           НЕ           ДЈЕЛИМИЧНО

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
9.	<b>Коларевић Г,</b> Пантелић Г, Жикић Р, Ивковић З. Dosimetric control of unmanned aerial vehicle CL-289. Зборник радова треће Конференције Југословенског удружења за	Научни рад на научном скупу

	нуклеарну енергију, Институт за нуклеарне науке-Винча 2000, Београд. <a href="https://inis.iaea.org/search/searchsinglerecord.aspx?recordsFor=SingleRecord&amp;RN=33044917">https://inis.iaea.org/search/searchsinglerecord.aspx?recordsFor=SingleRecord&amp;RN=33044917</a>	међународног значаја, штампан у зборнику извода радова
--	---	--

*Кратак опис садржине:* Одмах након НАТО напада, извршили смо дозиметријску контролу готово свих оборених и делимично оштећених НАТО летилица (Ф-117А, Ф-16Ц), ракета (АГМ-130, АГМ-88-ХАРМ, АГМ-154), вођених бомби (ГБУ-15, 27 и 29), крстареће ракете (Томахавк) и беспилотних летелица (ЦЛ-289 и ХУНТЕР). Током контроле површине задњег диела у висини мотора беспилотне летелице ЦЛ-289, измерили смо јачину апсорбоване дозе од 1.5 микроГу/час. Након уклањања поклопца мотора (алуминијум дебљине 2 mm) и мотора, закључили смо да је компресор, на чијој смо површини детектовали јалину апсорбоване дозе око 2 микроГу/час, извор ионизујућег зрачења. Компресор је направљен од магнезијума, а анализа његових делова гама-спектрометријом, показала нам је да он садржи и радиоизотопе  $^{232}\text{Th}$  (специфичне активности 113.6 kBq/kg) и  $^{234}\text{Th}$  (специфичне активности 47.6 kBq/kg), што га чини радиоактивним материјалом. Сврха раније споменутих радиоизотопа је побољшање механичког квалитета материјала. Већ је познато да мотори неких авиона (нпр. 'Випер') такођер садрже  $^{232}\text{Th}$ .

Рад припада проблематици докторске дисертације:  ДА  НЕ  ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
10.	Коларевић Г, Пантелић Г, Ивковић З. Дозиметријска контрола граната ПГУ-14Б АПИ са пенетратором од осиромашеног уранијума. Зборник радова XXI Југословенског симпозијума за заштиту од зрачења 2001, Кладово. <a href="http://dzz.org.rs/wp-content/uploads/2013/06/2001-Kladovo.pdf">http://dzz.org.rs/wp-content/uploads/2013/06/2001-Kladovo.pdf</a>	Научни рад на научном скупу националног значаја, штампан у целини

*Кратак опис садржине:* У току ваздушних напада НАТО-а на СР Југославију (1999. год.), на више локалитета (ужно од 43. паралеле у "ужо" Србији, Косову и Црној Гори) дејствовано је 30 mm гранатама ПГУ-14/Б (из авиона A-10) са пенетратором од осиромашеног уранијума (ОУ). Граната има тело које садржи поткалибарни пенетратор (зрно) од ОУ који је природни пирогени материјал (тешки метал) велике густине ( $18.95 \text{ гр}/\text{cm}^3$ ), масе 299.371 грама и дужине 114 mm. Легиран је са 0.75% титанијума који обезбеђује бољу чврстину и смањује пирогеност. Пенетратор је заштићен са 0.8 mm Ал са којим се смешта у чауру. ОУ је своју примену нашао у заштити од зрачења, процењује се да се само у Великој Британији у цивилним установама налази неколико десетина хиљада тона ОУ. Пенетратор који је продро у земљу није лако пронаћи (детектовати) јер се налази на дубинама од 20-100 cm (у зависности од састава густине тла). Јачине апсорбованих доза на површини кратера (уласу пенетратора у земљу) се крећу до 0.5 микроГу/час, тако да би најефикасније лоцирање пенетратора у земљи било уз комбиновано коришћење осетљивијих детектора за метал и детектора јонизујућих зрачења. Гамаспектрометријска мерења, пенетратора и земље у кратеру, вршена су на чистом германијумском детектору ЕГ&Г "ОРТЕЦ". Измерена је специфична активност пенетратора  $^{238}\text{U} = (12600 \pm 14) \cdot 10^3$  Бекерела/kg. Резултати мерења активности земљишта показују да је оно веома контаминирано осиромашеним уранијумом и да активности  $^{235}\text{U}$  и  $^{238}\text{U}$  далеко премашују типичне вредности активности ових радионуклида у просечном земљишту. Пенетратор сам по себи не претставља велику опасност по околину као потенцијални озрачивач (130 микроСиверта/час на 1 cm) или је као контаминант изузетно радио-хемо токсичан.

*Рад припада проблематици докторске дисертације:*      ДА      НЕ      ДЈЕЛИМИЧНО

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
11.	<b>Коларевић Г, Јарош Д, Марошевић Г, Игњатић Д, Мирјанић Д.</b> Dosimetric verification of clinical radiotherapy treatment planning system (Дозиметријска верификација клиничког система за планирање радиотерапије). Војносанитетски преглед; прихваћен за штампу 06.07.2020. и у процедури је добијања ДОИ броја. <a href="https://doi.org/">https://doi.org/</a> .	Оригинални чланак у научном часопису

*Кратак опис садржине:* Увод. Циљ студије је био истражити да ли постоји значајна разлика у: а) дозиметријској калкулацији система за планирање радиотерапије (ТПС) у односу на вредности добијене мерењем у фантому на линеарном акцелератору (Линак), б) тачности дозиметријског прорачуна између калкулационих алгоритама Аналитичког Анизотроног Алгоритма (AAA) и АкуросХБ у различитим ткивима и енергијама фотонских спонова. Алгоритам (AAA) и АкуросХБ у различитим ткивима и енергијама фотонских спонова. Методе. За Енд-то-Енд тест користили смо хетерогени фантом ЦИРС Тхоракс 002ЛФЦ, који представља људски торзо са сетом уметака познате релативне електронске густине анатомски представља људски торзо са сетом уметака познате релативне електронске густине (РЕД) за добијање ЦТ калибрационе криве која се пореди са референтном добијеном ЦИРС 062М фантомом. За AAA и АкуросХБ алгоритме те за 6 МВ и 16 МВ фотонске спонове у ТПС Вариан Еклипсе 13.6, направљено је четири 3Д конформална (3ДЦРТ), један интензитетом модулисан (ИМРТ) и један запремински модулисан лучни (ВМАТ) радиотерапијски план. Мерења апсолутне дозе у мерним позицијама Тхоракс фантома, јонизационом комором ПТВ-Семифлекс, спроведена су на три Вариан-ДНХ Линац-а. Резултати. Разлика „референтне“ и мерење ЦТ конверзионе криве у области костију је 3 %. Од укупно 476 мерних тачака, разлику измерене и ТПС израчунате дозе (3-6) %, имали смо у 30 тачака (6.3 %). Регресионом анализом, стандардизовани коефицијент Бета за релативне грешке, 6 МВ врс 16 МВ је 0.337 (33.7 %,  $p < 0.001$ ). Средње вредности релативних грешака за AAA врс АкуросХБ, користећи Ман-Витни тест, за кости су 1.56 % и 2.64 % ( $p = 0.004$ ). Закључак. Енд-то-Енд тест на Тхоракс 002ЛФЦ фантому је дао потврду исправног рачунања дозе ТПС-а у односу на пацијенту Линак-ом испоручену. Постоји значајна разлика релативних грешака између фотонских енергија (добијене су веће вредности за 16 МВ у односу на 6 МВ). Утврђена је статистички значајно мања релативна грешка код AAA врс АкуросХБ, за кост.

*Рад припада проблематици докторске дисертације:*      ДА      НЕ      ДЈЕЛИМИЧНО

*Да ли кандидат испуњава услове?*

ДА

НЕ

### III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРУ

#### Ментор

Академик проф. др Драгољуб Мирјанић

Рођен је 1954. године у Романовцима, општина Грађашка. Дипломски студиј завршио је 1977. године на Природно-математичком факултету у Новом Саду. Магистарски рад под насловом „Утицај фонона на кристалооптичке феномене“ одбранио је 1981. године на Свеучилишту у Загребу. Докторску дисертацију под насловом „Анализа диелектричних особина молекуларних кристала и фероелектрика“ одбранио је 1983. године на Природно-математичком факултету у Новом Саду. Изабран је у звање доцента 1983. године, у звање ванредног професора 1987. године, а у звање редовног професора Технолошког факултета у Бања Луци 1991. године.

Изборна дисциплина Физика (општа) и Биофизика. Ректор Универзитета у Бања Луци у периоду 1992-2006. године.

#### Коментор

Доц др Душан Милеуснић

Рођен 1957. године у Осијеку. Завршио Медицински факултет у Београду, 1981. године. Магистарски рад под називом „Корелација вриједности хормонских рецептора, патохистолошког налаза и мамографских карактеристика рака дојке“ одбранио 1991. године на Медицинском факултету у Загребу. Докторску дисертацију под називом „Избор оптималних техника зрачења тумора главе и врата применом система за тродимензионално планирање радиотерапије“ одбранио је 2002. године на Војномедицинској академији. Изабран у звање доцента на Војномедицинској академији за предмет радиологија, 2003. године. На Медицинском факултету у Бања Луци изабран у звање доцента на катедри за онкологију и радиотерапију, 2015. године. На Високој здравственој школи струковних студија у Београду, професор 2006-2013.

Ужа научна област: радиотерапија-онкологија.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Ћургуз З, Веносо Г, Жунић З С, <b>Мирјанић Д</b> , Амполини М, Џарпентери Ц, ат ал. Spatial variability of indoor radon concentration in schools: implications on radon measurement protocols. Radiation Protection Dosimetry 2020; DOI:10.1093/rpd/nc000, prihvaćeno 30.06.2020.
2.	Армаковић С, Армаковић С Ј, Племиш С, <b>Мирјанић Д</b> . Influence of sumanene modifications with boron and nitrogen atoms to its hydrogen adsorption properties. Phys Chem Chem Phys 2016; 8: 2859-70.
3.	Коларевић Г, Јарош Д, <b>Мирјанић Д</b> . Radiation protection in the design of orthovoltage radiotherapy facility. Зборник радова, Савремени материјали XII. Бања Лука: АНУРС, 2019; 63-4.
4.	Ћургуз З, <b>Мирјанић Д</b> . Determination of equilibrium equivalent of thoron and radon concentration in schools of the city of Banja Luka. Зборник радова, Савремени материјали IX. Бања Лука, АНУРС, 2018;31-7.
5.	Јарош Д, Коларевић Г, <b>Мирјанић Д</b> . Application of radiation protection in the design of radiotherapy department. Зборник радова, Савремени материјали XII. Бања Лука: АНУРС, 2019; 63.

6.	Ћургуз З, Мирјанић Д, Поповић М. Comparison of concentration of radon measurement short-term (active) and long-term (passive) method. Зборник радова, Савремени материјали VII. Бања Лука: АНУРС, 2017;170 – 80.
7.	Милеуснић Д. Избор оптималне технике зрачења локално узnapредовалог карцинома максиле применом система за тродимензионално планирање радиотерапије. Војносанитетски Преглед 2004;61(2):145-154.
8.	Милеуснић Д, Дурбаба М, Вучићевић С, Станковић Ј, Јелић Љ, Пекмезовић Т. Лечење локално узnapредовалог карцинома једњака комбинованом ендoluminalном и транскутаном радиотерапијом, Срп Арх 1995;9-10:254-6.
9.	Милеуснић Д. Verification and correction of geometrical uncertainties in conformal radiotherapy. Arch Oncol 2005;13 (3-4): 140-4.

Да ли ментор испуњава услове?

ДА

НЕ

#### IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

##### IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

Дозиметријска верификација клиничког система за планирање радиотерапије

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

##### IV.2 Предмет истраживања

На нивоу технолошке комплексности и клиничке примене савремене радиотерапијске (РТ) опреме, радиотерапија данас представља технолошки најзахтевнију медицинску дисциплину. У лечењу малигних болести радиотерапијом, зрачење се користи као лек, који се уз помоћ савремених радиотерапијских апаратова и одговарајућих техника зрачења, прецизно дозира и усмерава на циљни волумен, односно означен волумен ткива у коме се налазе туморске ћелије, са циљем да се оне трајно униште. Прецизним усмеравањем зрачног спонга на тумор, настоји се да што мањи волумен околног здравог ткива прими дозу зрачења која би могла да доведе до појаве терапијских компликација. Квалитет (врста и енергија фотонског спонга) и квантитет (апсорбована доза) зрачења, као лека који се даје пациенту, морају се стално контролисати, јер се ефикасност радиотерапије постиже и одржава апликовањем прецизно одмерене дозе одређеног квалитета јонизујућег зрачења у планираној запремини ткива тумора (циљног волумена), са прецизно дефинисаним границама радиотolerанције околног здравог ткива.

Развој радарске технологије, омогућио је конструисање линеарних акцелератора (Линак) и њихову примјену у медицини. Техничке карактеристике линеарних акцелератора омогућиле су генерирање више енергија мегаволтажног зрачења фотонских (Х-зраци) и електронских спонова, а тиме и ефикасно спровођење радиотерапије за готово све туморске локализације. Брзи развој компјутерске технологије и њена примена у радиотерапији омогућили су у последњим деценијама прошлог века конструисање нових генерација компјутерских система за планирање радиотерапије (ТПС), што је, уз примену савремених (спиралних) апаратова за компјутеризовану томографију (ЦТ), омогућило квалитетније али и комплексније планирање радиотерапије. То је била основа за увођење концепта тродимензионалне конформалне радиотерапије (ЗДЦРТ), засноване на ЦТ имању и волумном (3Д) планирању зрачења, којим се облик зрачног поља и

запреминска дистрибуција дозе прилагођавају (конформирају) неправилно обликованом циљном волумену. За 3Д планирање најкомплекснијих техника зрачења, интензитетом модулисанији радиотерапији (ИМРТ) и запремински модулисанији лучној терапији (ВМАТ), данас се често примењује софтверска фузија више имиџинг метода као што су ЦТ и магнетна резонанца (МР) или ЦТ и позитронска емисиона томографија (ПЕТ), што омогућава прецизније контурисање циљних волумена а тиме и максималну прецизност спровођења зрачења.

Планирање зрачног третмана је комплексан процес који се састоји из више корака. Први корак је дефинисање анатомских структура пацијента (на основу серије ЦТ пресека), тумора и околних здравих органа који се могу наћи у зрачном пољу. Систем за планирање РТ рачуна волумну дозну дистрибуцију у пацијенту на основу планирањем дефинисане геометрије зрачних снопова, одабраних тако да се обезбеди прецизно озрачивање тумора уз поштеду околних органа од ризика. На основу дефинисане геометрије зрачења, ТПС у датој запремини рачуна волумну (3Д) дистрибуцију дозе. Особа која планира зрачни третман (медицински физичар), може план додатно оптимализовати мењањем више геометријских и дозиметријских параметара: угла зрачног поља, енергије зрачења, тежинског фактора поља,..... док је коначни резултат планирања добијање оптималне изодозне дистрибуције у пацијенту као и одређеног броја мониторских јединица (МУ) за свако зрачно поље.

ТПС калкулације МУ спроводи на бази у њега унетог сета података са линеарног акцелератора (Линак), дубинских доза, профила зрачних снопова,... и ЦТ-а (ЦТ калибрационе криве), и карактеристични су само за одређени тип и енергију линеарног акцелератора и ЦТ-а који се у одређеној установи користе у клиничкој пракси. Процедура мерења свих неопходних података (комисионирање) за један Линак је сложен и временски врло захтеван посао, а састоји се од великог броја прикупљених података, те је реално могуће направити грешку и погрешан податак унети у ТПС.

Познато је да је Хоунсфиелд Г. 70-тих година прошлог века открио ЦТ као епохално нову рендген дијагностичку методу. Мерењем слабљења снопа X зрака који пролази кроз пацијента у току ротације око њега, добијамо серију дво-димензионалних аксијалних (попречних) ЦТ пресека. На ЦТ снимку, сваком пикселу (вредности линеарног коефицијента слабљења) одговара одређена нијанса сиве боје (сива скала) или ЦТ број који је изражен у Хоунсфиелд-овим јединицама (ХУ). Линеарни коефицијент слабљења се који је изражен у Хоунсфиелд-овим јединицама (ХУ). Линеарни коефицијент слабљења се дефинише преко густине материјала, те ЦТ број (ХУ) зависи од густине ткива. Значи, ЦТ слика је заправо расподела коефицијената слабљења у равни након реконструкције. Коефицијент слабљења зависи од спектра упадног зрачења, а како су спектри ЦТ-а и Линака различити, ови подаци нису директно примењиви за прорачун дозе у снопу Линака. Калкулациони алгоритми у саставу система за планирање (ТПС), користе у ту сврху расподелу релативне електронске густине (РЕД), као податак за прорачун дозе. Зато је неопходно одредити однос између ХУ и РЕД (РЕД=функција(ХУ)), за конкретну вредност напона на ЦТ Рендгенској цеви, која се користи у клиничкој пракси (калибрационе крива).

Иницијално одређена крива се периодично треба верификовати-контролисати, одговарајућим фантомом који поседује уметке са познатим материјалима (густине и РЕД), а добијене вредности ХУ, за све материјале, требају бити у границама толеранције.

Уназад неколико деценија, од почетка примене компјутерских система за планирање РТ у клиничкој пракси, у литератури је документовано више случајева погрешног

комисионирања и клиничке примене ТПС-а, што је доводило до акцидентних (и инцидентних) ситуација од којих су неке завршиле са леталним исходом.

Наиме 28% акцидентних ситуација у РТ последица је погрешног прорачуна дозе то јест система за планирање РТ, насталих услед: лошег познавања ТПС-а, погрешних података унетих у ТПС и одсуства контроле тачности (QA) калкулације ТПС-а.

Међународне препоруке су да испоручена доза зрачења у пацијенту може бити до 5% нижа од преписане, стим да је удео грешке рачунања ТПС-а мањи од 3-4% у зависности од комплексности плана и анатомије. Са друге стране, субдозирање тумора од 5% утиче на смањење курабилности третмана за око 20%, што указује на важност тачности и прецизности сваке процедуре урађене у оквиру спровођења РТ третмана.

Зато је спровођење QA процедуре (као што је „Енд-то-Енд“ тест) за ТПС у РТ од пресудне важности за смањење броја акцидената. Постоји више студија које су помогле при изради смерница и протокола за QA ТПС-а за 3Д конформалну радиотерапију (3ДЦРТ) и интензитетом модулисану радиотерапију (ИМРТ) у зависности од калкулационог алгоритма који се користи у ТПС-у. У рутинској пракси данас се поред 3ДЦРТ и ИМРТ технике зрачења користи и запремински модулисана лучна терапија (ВМАТ).

Јасно је да је од великог значаја припрема и спровођење „Енд-то-Енд“ теста који се користи за контролу укупне прецизности читавог РТ ланца. Сачињава га сет практичних тестова спроведених на хетерогеном фантому. Уопштено, Енд-то-Енд тест састоји се од: а) снимања калибрационе криве на ЦТ симулатору и поређењем са референтном (унетом у ТПС), б) креирања карактеристичних РТ планова свих техника зрачења, енергија фотонских снопова и калкулационих алгоритама, ц) озрачивања припремљених планова на Линаку и мерење доза у дефинисаним позицијама фантома.

Евентуална грешка у ТПС-у је систематске природе и јавља се код свих пациентата, до тренутка њеног уочавања и корекције, што указује на велики значај прецизног дефинисања QA процедуре за ТПС.

Ова дозиметријска студија, базирана на Енд-то-Енд тесту, истражује:

а) да ли постоји значајна разлика калибрационе криве ЦИРС Торакс 002ЛФЦ фантома у односу на референтну калибрациону криву добијену помоћу ЦИРС 062М фантома. Фантом 062М димензија је људског торза и сачињен је од „пластичне“ воде. Поседује 16 цилиндричних рупа за постављање уметака познате електронске густине за цртање ЦТ калибрационе криве и сматра се „златним“ стандардом у РТ. Било која друга мерења у њему су немогућа. Торакс 002ЛФЦ фантом, такође је облика и димензија људског торза, сачињен од пластичне воде (меко ткиво), плућа и костију. Поседује 10 цилиндричних рупа за постављање уметака познате електронске густине на основу којих се црта ЦТ калибрациони криви али се такође у наведеним позицијама може поставити јонизациона комора и мерити доза у 10 позиција (меко ткиво, плућа, кост),

б) да ли постоји значајна разлика у дозиметријској калкулацији ТПС-а (за: 3ДЦРТ, ИМРТ и ВМАТ технике зрачења) у односу на вредности добијене мерењем у фантому 002ЛФЦ на Линаку,

в) да ли постоји значајна разлика у тачности дозиметријског прорачуна између калкулационих алгоритама Аналитичког Анизотропног Алгоритма (ААА) и Акурос ХБ у

зависности од врсте ткива у којима се апликује доза. Наведени алгоритми су тренутно у РТ центrima најзаступљениji и најпримењиваниji у клиничкоj пракси у екстерноj радиотерапиji фотонским snоповима.

Најважниji део сваког комерцијално доступног ТПС-a је у њега инсталирани калкулациони алгоритам (софтвер), који на основу конкретне пацијентове анатомије и сета унетих података с Линака и ЦТ-a, рачуна расподелу дозе у пацијенту.

Аналитички Анизотропни Алгоритам (AAA), рачуна дозу као доприносе следећих компоненти: 1) закочних фотона добијених интеракцијом убрзаних електрона и мете а који не интерагују са колимационим системом у глави Линака, 2) фотона расејаних на "равнајућем" филтеру, примарном колиматору и дијафрагмама и 3) електрона насталих услед Комптоновог ефекта у глави Линака.

Укупна доза се израчунава конволуцијом три наведене компоненте.

Акурос ХБ се своди на решавање линеарне Болцманове транспортне једначине (ЛБТЕ). Њено решење у општем случају не постоји, па се прибегава неаналитичким и нумеричким методама решавања. ЛБТЕ симулира макроскопски понашање јонизујућег зрачења док се креће и интерагује са материјом. Приступ решења је тзв Монте Карло методом која стохастички предвиђа кретање честица кроз неки медијум, пратећи статистички значајан број честица кроз узастопне случајне интеракције. Ова метода не решава експлицитно ЛБТЕ, већ индиректно долази до њеног решења.

Уколико се у ТПС-у направи сет карактеристичних РТ планова (на хетерогеном фантому), који би обухватили све технике зрачења, енергије фотонских snопова и калкулационе алгоритме, добили би смо 3Д изодозну расподелу тј дозу у свакој тачки фантома. Озрачивањем истог на Линаку и добијањем резултата у односу на ТПС, у границама толеранције, доказала би се очекивана тачност калкулације ТПС-a. Због несавршености и већег броја калкулационих алгоритама у клиничкоj употреби, од значаја је истражити да ли одређени алгоритми прецизније рачунају дозу у одређеним ткивима и енергијама.

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

#### IV.3 Најновија истраживања познавања предмета дисертације на основу изабране литературе са списком литературе

1. IAEA. Commissioning of radiotherapy treatment planning systems: testing for typical external beam treatment techniques, TECDOC 1583. IAEA 2008.
2. Mijnheer B, Olszewska A, Florin C, Hartmann G, Knows T, Rosendale JC, et al. Quality assurance of treatment planning systems. Practical examples for non-IMRT photon beams. Booklet no. 7. ESTRO 2005.
3. American Association of Physicists in Medicine (AAPM). Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning, Report 53. Med Phys 1998; 25:1773–829.
4. AAPM. Radiation Treatment Planning Dosimetry Verification, Report 55. AAPM 1995.
5. AAPM. IMRT Commissioning Tests Instructions for Planning, Measurement and Analysis, TG-119. AAPM 2009.
6. Schiefer H, Fogliata A, Nicolai G, Cozy L, Selenga W, Born E, et al. The Swiss IMRT dosimetry intercomparison using a thorax phantom. Med Phys 2010; 37(8):4424-31.
7. Gifford K, Followill D, Liu H, Starkschall G. Verification of the accuracy of a photon dose-calculation algorithm. J Appl Clin Med Phys 2002; 3(1):26–45.
8. Brittan K, Rather S, Newcomb C, Murray B, Robinson D, Field C, et al. Experimental validation of the Eclipse AAA algorithm. J Appl Clin Med Phys 2007; 8:76-92.

9. Rutonjski L, Petrolia B, Baucal M, Teodorović M, Čudić O, Gershkevitsh E, et al. Dosimetric verification of radiotherapy treatment planning systems in Serbia: national audit. *Radiat Oncol* 2012; 7:155.
10. Thomas S. Relative electron density calibration of CT scanners for radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol* 1988;72:781-86.
11. Gershkevitsh E, Schmidt R, Velez G, Miller D, Korf E, Yip F, et al. Dosimetric verification of radiotherapy treatment planning systems: Results of IAEA pilot study. *Radiother Oncol* 2009; 89:338–46.
12. Ahnesjo A, Aspradakis M. Dose calculations for external photon beams in radiotherapy, *Phys Med Biol* 1999; 44: 99-155.
13. Knooos T, Wieslander E, Cozzi L, Brink C, Fogliata A, Albers D, et al. Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations. *Phys Med Biol* 2006; 51:5785–807.
14. Zurl B, Tiefling R, Winkler P, Kindl K, Kapp K S. Hounsfield units variations-Impact on CT-density based conversion tables and their effects on dose distribution. *Strahlenther Onkol* 2014; 190:88–93.
15. Thomas S J. Relative electron density calibration of CT scanners for radiotherapy treatment planning. *The British Journal of Radiology* 1999; 781-6.
16. Trujillo-Bastidas C, García-Garduño O, Lárraga-Gutiérrez J, Martínez-Dávalos A, Rodríguez-Villafuerte M. Effective Atomic Number and Electron Density Calibration with a Dual-Energy CT Technique, *Medical Physics*, *Medical Physics AIP Conf Proc* 2016; 1747.
17. Jackson D F, Hawkes D J. X-Ray Attenuation Coefficients of Elements and Mixtures. *Physics Reports (Review Section of Physics Letters)* 1981; 3: 169-233.
18. Cozzi L, Fogliata A, Buffa A, Bieri S. Dosimetric impact of computed tomography calibration on a commercial treatment planning system for external radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology* 1998; 48: 335–338.

**Избор литературе је одговарајући?**

**ДА**

**НЕ**

#### IV.4 Циљеви истраживања

Циљеви истраживања су:

1. Истражити параметре ЦТ калибрационе криве добијене на скенираном фантому ЦИРС Торакс 002ЛФЦ у односу на иницијално дефинисану калибрациону криву која је помоћу ЦИРС 062 фантома добијена при инсталацији ЦТ симулатора.
2. Истражити и упоредити дозиметријско рачунање ТПС-а за ЗДЦРТ, ИМРТ и ВМАТ технику зрачења у односу на дозиметријске параметре добијене мерењем у ЦИРС Торакс 002ЛФЦ фантому на Линаку.
3. Истражити и упоредити тачност дозиметријског рачунања калкулационих алгоритама AAA и Акурос ХБ у зависности од врсте ткива у којима се апликује доза.

**Циљеви истраживања су одговарајући?**

**ДА**

**НЕ**

#### IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

Хипотезе:

1. Не постоји статистички значајна разлика у параметрима калибрационе криве ЦИРС Торакс 002ЛФЦ фантома у односу на параметре референтне калибрационе криве добијене помоћу ЦИРС 062 фантома.
2. Не постоји статистички значајна разлика у дозиметријском рачунању ТПС-а за ЗДЦРТ, ИМРТ и ВМАТ технику зрачења у односу на дозиметријске параметре добијене мерењем у ЦИРС Торакс 002ЛФЦ фантому на Линаку.
3. Постоји статистички значајна разлика у дозиметријском прорачуну калкулационих алгоритама AAA и Акурос ХБ у зависности од врсте ткива у којима се апликује доза.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?

ДА

НЕ

#### IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Очекивани резултати су:

1. ЦИРС Торакс 002ЛФЦ фантом се може безбедно коритити у верификацији ЦТ калибрационе криве.
2. Добијени у ТПС-у резултати апсолутних доза у разним позицијама ЦИРС Торакс 002ЛФЦ фантома (за различите: технике зрачења, енергије Линака и калкулационе алгоритме ТПС-а) и одговарајућих вредности мерења на Линаку су у границама толеранције.
3. Постоји статистички значајна разлика у тачности рачунања калкулационих алгоритама у зависности од врсте ткива у којима се апликује доза.

Значај:

1. и 2. „Енд то Енд“ тест спроведен на ЦИРС Торакс 002ЛФЦ фантому дозиметријски верификује испоручену дозу пациентима за све технике зрачења, енергије фотонских спонова и калкулационе алгоритме. Тест представља једну од најзначајнијих процедура контроле квалитета у РТ и мора се периодично понављати.
3. Смернице за примењивање одређеног калкулационог алгоритма у зависности од врсте ткива, што би обезбеђивало тачније апликовање израчунате дозе.
4. Добио би се протокол контроле квалитета, чијом имплементацијом у пракси, би се минимизовала могућа грешка у рачунању ТПС-а а тиме и евентуалне акцидентне ситуације у РТ.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос? ДА НЕ

#### IV.7 План рада и временска динамика

Дозиметријска студија.

-Истраживачка фаза:

1. Прикупљање података-мерења на ЦТ-у и Линак-у (2 месеца)
2. Анализа-груписање добијених података (15 дана)
3. Статистичка обрада добијених података (15 дана)

- 4. Писање докторског рада (3 месеца)
- 5. Презентовање резултата истраживања на научним скуповима и објављивање научних радова на тему истраживања (6 месеци)
- 6. Одбрана дисертације

**План рада и временска динамика су одговарајући?**

**ДА**

**НЕ**

#### IV.8 Метод и узорак истраживања

##### Фантом

У свим сегментима студије, користиће се хетерогени фантом ЦИРС Торакс 002ЛФЦ (Computerized Imaging Reference Systems Inc., Norfolk, Virginia), који анатомски представља просечан људски торзо (30cm дужине, 30cm ширине и 20cm дебљине). Сачињен је од пластичне воде, плућа (густине 0,21 г/цм<sup>3</sup>) и коштаних пршљенова (1,6 г/цм<sup>3</sup>), са 10 цилиндричних уметака у које се може поставити јонизациона комора и мерити доза у тачки. Фантом поседује и сет уметака (мишић, кост, плућа и масно ткиво еквивалентни материјали) познате релативне електронске густине (РЕД).

##### Скенирање Фантома на ЦТ симулатору

Торакс 002ЛФЦ фантом се скенира на 16 слајсном ЦТ симулатору LightSpeed (GE, Boston, Massachusetts) гентрија пречника 82 cm, при напону у цеви од 120 kV (торакс протокол). Прво се скенира са уметцима познате електронске густине, ради добијања ЦТ калибрационе криве, тј односа између РЕД и ЦТ броја (ХУ). Материјали који се користе су у распону -1000 за ваздух, 0 за воду и 1000 ХУ за материјале који симулирају кост. Добијена крива се пореди са „референтном“ кривом, у ТПС-у, насталој скенирањем ЦИРС 062M фантома (25cm дужине, 33cm ширине и 27cm дебљине) који поседује 16 уметака са познатим РЕД, при истим кондицијама ЦТ симулатора. Прихватљива разлика РЕД за исту вредност ХУ, између кривих, је  $\pm 0.02$  (тј  $\pm 20\text{HU}$  за исту вредност РЕД, осим за воду  $\pm 5\text{HU}$ ). Други пут се Торакс 002ЛФЦ фантом скенира (торакс протокол) са одговарајућим ткивним цилиндричним уметцима, ради израде сета РТ планова у ТПС-у.

##### Креирање клиничких РТ планова за дозиметријска мерења

За потребе студије, у систему за планирање транскутане радиотерапије Varian Eclipse 13.6 (Varian, Medical Systems, Palo Alto, California), направити шест РТ плана и то четири 3ДЦРТ, један ИМРТ и ВМАТ. Све планове урадити за две фотонске енергије 6 и 16 MB, као и за два калкулационна алгоритма: AAA и Акурос ХБ. На тај начин добија се изодозна расподела у фантуму тј апсолутна доза у различитим ткивима (мерним тачкама). На тржишту постоји више произвођача ТПС-ова, а њихова упоређујућа вредност је у квалитету (тачности) калкулационог алгоритма помоћу кога се прорачунава волумна дистрибуција дозе у пацијенту. Обично се у једном ТПС-у инсталира и неколико калкулационих алгоритама, који представљају математичку симулацију интеракције јонизујућег зрачења са средином кроз коју пролазе (ткиво). У зависности од енергије и великог броја других параметрата фотонског снопа, ТПС рачуна вредност дозе у свакој тачки кроз коју сноп пролази.

За потребе извођења студије, сет аксијалних ЦТ пресека ЦИРС Торакс 002ЛФЦ фантома, се мрежним путем експортује у ТПС, где ће бити имицинг основа за креирање РТ планова за сваку од наведених техника зрачења:

(а) Параметри плана 3Д конформалне технике зрачења (3ДЦРТ): фокус-кожна дистанца 100cm (ССД), 1 директно поље (20x10cm<sup>2</sup>, Гентри (Г)-0°, Колиматор (К)-0°, Доза

(Д)=2 Греја (Гу) у дефинисаној тачки). ТПС ће израчунати дозу у свим дефинисаним-мерних тачкама (меко ткиво, кост и плућа) фантома (унутар и ван зрачног поља), за оба фотонска спона и два калкулациона алгоритма.

(б) Параметри плана 3ДЦРТ технике зрачења: изоцентрична-САД техника, 1 латерално поље ( $10 \times 15 \text{ cm}^2$ , Г-90°, К-90°, клинасти филтер-60°, Д=2 Гу у дефинисаној тачки). ТПС ће израчунати дозу у свим дефинисаним-мерних тачкама (меко ткиво, кост и плућа) фантома (унутар и ван зрачног поља), за оба фотонска спона и два калкулациона алгоритма.

(ц) Параметри плана 3ДЦРТ технике зрачења: изоцентрична-Бокс техника-4 поља, (АП-ПА- $15 \times 10 \text{ cm}^2$  и ЛАТ-ЛАТ- $15 \times 8 \text{ cm}^2$ , К-0°, Д=2 Гу у дефинисаној тачки). ТПС ће израчунати дозу у свим дефинисаним-мерних тачкама (меко ткиво, кост и плућа) фантома (унутар и ван зрачног поља), за оба фотонска спона и два калкулациона алгоритма.

(д) Параметри плана 3ДЦРТ технике зрачења: 3 некомпланаарна поља-САД техника, (АП- $4 \times 4 \text{ cm}^2$  са ротацијом стола Т-90° и Г-30°, ЛАТ-ЛАТ- $4 \times 16 \text{ cm}^2$ , К-60° и 300°, Г-90° и 270°, Д=2 Гу у дефинисаној тачки). ТПС ће израчунати дозу у свим дефинисаним-мерних тачкама (меко ткиво, кост и плућа) фантома (унутар и ван зрачног поља), за оба фотонска спона и два калкулациона алгоритма.

(е) Параметри плана ИМРТ технике зрачења: 9 еквидистантних поља (Г-0,40,80,120,160,200,240,280 и 320°), (К-0°, Д=2 Гу на дефинисани волумен тумора са ризним лимитима за ризичне органе-срце, плућа и медулу). ТПС ће израчунати дозу у свим дефинисаним-мерних тачкама (меко ткиво, кост и плућа) фантома (унутар и ван зрачног поља), за 6 и 16МВ фотонске спонове и два калкулациона алгоритма. На ЦТ скеновима се нацрта контура тумора (тако да се налази у плућима и меком ткиву), срца скеновима се нацрта контура тумора (тако да се налази у плућима и меком ткиву), срца (меко ткиво) и кичмене мождине (кост). Дозни лимит за срце је да максимално може примити 55% преписане дозе, за кичмену мождину максимално 75% преписане дозе а за плућа да 35% волумена може добити до 20 Гу.

(ф) Параметри плана ВМАТ технике зрачења: 1 пуни круг, (К-30°, Д=2 Гу на дефинисани волумен тумора са ризним лимитима за ризичне органе-срце, плућа и медулу спиналис). ТПС ће израчунати дозу у свим дефинисаним-мерних тачкама (меко ткиво, спиналис) фантома (унутар и ван зрачног поља), за 6 и 16 МВ фотонске спонове и два калкулациона алгоритма. На ЦТ скеновима се нацрта контура тумора (тако да се налази у плућима и меком ткиву), срца (меко ткиво) и кичмене мождине (кост). Дозни лимит за срце је да максимално може примити 55% преписане дозе, за кичмену мождину максимално 75% преписане дозе а за плућа да 35% волумена може добити до 20 Гу.

Сви припремљени планови на ТПС-у, шаљу се мрежним окружењем на контролну конзолу линеарног акцелератора.

Метод и узорак су одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

##### Мерења на Линаку

Мерења ће се спровести у РТ Центру ИМЦ-Аффидеа Бања Лука, на три Varian DHX Линак-а (Varian Medical Systems, Palo Alto, California), номиналних фотонских енергија 6 и 16 МВ. Један од Линак-а нема могућност ВМАТ испоруке.

За мерење апсолутне дозе у дефинисаним мерним позицијама Торакс 002ЛФЦ фантома, користили смо јонизациону комору PTW Semiflex 0.125  $\text{cm}^3$  (Freiburg, Germany) са електрометром SuperMax (Standard Imaging Inc., Middleton, Wisconsin). Јонизациона комора и електрометар су претходно еталонирани у Лабораторији за заштиту од зрачења (ИНН Винча, Београд, Србија).

Апсорбована доза у свим мерним тачкама, одређивана је на основу ИАЕА ТРС 398 протокола.

Укупан број мерних тачака на три Линак-а ће бити 476, и то 132 на Линак-у 1 (92 за 3ДЦРТ и 40 ИМРТ), 172 на Линак-у 2 (92 3ДЦРТ и 40 ИМРТ/ВМАТ) и 172 на Линак-у 3 (92 3ДЦРТ и 40 ИМРТ/ВМАТ). Подељено по ткивима, 280 мерења у меком ткиву, 152 у плућима и 44 у кости. По 238 мерења на фотонским сноповима 6 и 16 МВ, као и са калкулационим алгоритмима AAA и Акурос ХБ.

Услови за експериментали рад су одговарајући? **ДА** **НЕ**

#### IV.10 Методе обраде података

##### Анализа резултата

Евалуација мерених на Линак-у ( $D_{\text{меас}}$ ) и ТПС-ом израчунатих ( $D_{\text{цал}}$ ) вредности апсолутних доза у свакој мерној позицији, због ограниченог броја мерних позиција у Торакс 002ЛФЦ фантому, нормализоваће се дозом измереном у референтној тачки ( $D_{\text{меас,реф}}$ ) за сваки тест (2 Греја). Зато једначина за рачунање релативне грешке има облик:

$$\text{Релативна грешка}(\%) = 100 * ((D_{\text{цал}} - D_{\text{меас}}) / D_{\text{меас,реф}})$$

Допуштена одступања за 3ДЦРТ планове је 2-4%, док је за ИМРТ/ВМАТ 3-4%.

Од параметара дескриптивне статистике биће коришћене средња вредност  $\pm$  стандардна девијација (СД), стандардна грешка (СЕ), припадајуће 95% границе поверења, минималне и максималне вредности. Провера нормалности дистрибуције података извршиће се применом Колмогоров-Смирнов теста.

Обзиром на дизајн ове студије (РТ фантом Торакс 002ЛФЦ, мерења апсолутне дозе у више ткива различите густине, два калкулациони алгоритма, две енергије фотонског снопа), као и на потребу провере усклађености вредности та два калкулациони алгоритма, утицај ових параметара на величину релативне грешке биће утврђен применом универијантне и мултиваријантне мултипле регресионе анализе. У зависности од процене нормалности дистрибуције података, статистичка значајност између група биће проверавана применом анализе варијансе за независне групе (пост хоџ Таки-јев тест) или применом непараметарског Краскал-Волис теста (пост хоџ Ман-Витни тест).

Усклађеност израчунатих доза зрачења (ТПС) и доза које су измерене у различитим ткивима (Фантом-Линак) у зависности од различитих техника зрачења биће статистички проверавана применом Алтмановог теста.

Статистички значајна разлика процењиваће се на минималном нивоу од  $p < 0,05$ .

Комплетна статистичка анализа података биће изведена помоћу комерцијалног статистичког софтвера SPSS Statistics 18.

Предложене методе су одговарајући?

**ДА** **НЕ**

## В ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	ДА	НЕ
Тема је подобна	ДА	НЕ

*Образложење (до 500 карактера):*

Значај предложене теме:

Прецизно апликовање преписане дозе на тумор је од пресудног значаја зе излечење онколошких пацијената. Пошто је радиотерапија технички најкомплекснија медицинска дисциплина (ЦТ, систем за планирање, Линеарни акцелератор), сачињена из више различитих сегмената, лако је могуће направити систематску грешку на неком од корака и применити је у пракси на све пацијенте.

Циљ ове тезе је, помоћу Енд-2-Енд теста, дозиметријски проверити читав радиотерапијски ланац, тако да планирана и пацијенту испоручена доза буду унутар дозвољене грешке за различите технике зрачења (3ДЦРТ, ИМРТ и ВМАТ). На основу мерења на акцелератору и поређењем са резултатима добијеним из система за планирање, статистичком обрадом и сада у пракси-литератури потпуно нов-никада претходно примењен.

Добијене статистички значајне смернице имале би велики практични значај у свакодневној клиничкој пракси и примењивале би се за сваког будућег радиотерапијског пацијента.

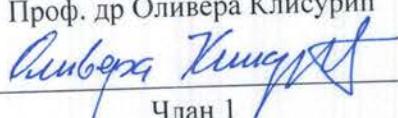
Кандидат Горан Коларевић, мастер физичар, испуњава услове за одобрење теме докторске тезе у складу са прописима. Предложена тема „Дозиметријска верификација клиничког система за планирање радиотерапије“ је актуелна, недовољно истражена и занимљива са научног и практичног клиничког аспекта.

Чланови Комисије упућују позитивну оцјену Наставно-научном већу Медицинског факултета Универзитета у Бањалуци са предлогом да се тема прихвати и одобри даља израда докторске дисертације.

Датум: 10.07.2020.

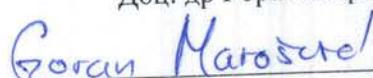
Предсједник комисије

Проф. др Оливера Клисурин



Члан 1

Доц. др Горан Марошевић



Члан 2

Проф. др Бранко Предојевић

