

Примљено: 28.9.2020		
Орг. јед.	Број	Прилог
	18/4.	21/2020

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ:

Образац - 2



ИЗВЈЕШТАЈ

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

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

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

Датум именовања комисије: 09.07.2020. године.

Број одлуке: 18/3.543/2020

Састав комисије:

1. Др Наташа Тодоровић	Редовни професор	Нуклеарна физика
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Природно-математички 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 Оливера Клисурић	Редовни професор	Биофизика
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет, Универзитета у Новом Саду		члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
4.		
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
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: Дражан (Илија) Јарош
2. Датум рођења: 21.08.1987. Мјесто и држава рођења: Градишка, Реп. Српска (БиХ)

II.1 Основне студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: у Новом Саду

Факултет/и: Природно-математички факултет

Студијски програм: Физика- медицинска физика

Звање: Физичар

II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: у Новом Саду

Факултет/и: Природно-математички факултет

Студијски програм: Физика- медицинска физика

Звање: Мастер Физичар

Научна област: Медицинска физика

Наслов завршног рада: Дозиметријска провера алгоритма за рачунање апсорбоване дозе за снопове екстерног фотонског зрачења *AcurisXB*

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 ¹
1.	Јарош Д, Коларевић Г, Савановић М, Марић С. Deep inspiration breath-hold radiotherapy for left-sided breast cancer after conserving surgery: dose reduction for organs at risk. Војносанитетски преглед 2019, On-Line-First (00):9-9. https://doi.org/10.2298/VSP181123009J	Оригинални чланак у научном часопису
<p><i>Кратак опис садржине:</i> Увод/Циљ: За пацијенткиње 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 Инспиријума и задржавање даха (ДИБХ) техника у нашем радиотерапијском центру. Циљ ове ретроспективне студије је поређење дозиметријских параметара ДИБХ технике на: срце, лијеву предњу десцендентну артерију (ЛАД) и ипсилатерално плућно крило (ИЛ), у односу на радиотерапијски третман током слободног дисања. Методе: Ретроспективно је анализирано двадесет пацијенткиња које су озрачене ДИБХ техником у нашем радиотерапијском центру. За сваку пацијенткињу 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 Gy и 3.68 Gy ($p < 0.0001$), док је средња процентна вриједност волумена која прима 25 Gy била 4.63% и 0.85% ($p < 0.0001$). Средња доза на ЛАД је била 26.09 Gy и 11.89 Gy ($p = 0.00014$). Средња процентна вредност волумена ИЛ која прима 20 Gy била је 15.16% и 13.26% ($p = 0.0007$). Закључак: Увођење ДИБХ технике у радиотерапијски третман код пацијенткиња 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>		
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> <u>ДА</u> НЕ ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	Јарош Д, Коларевић Г, Параскевопоулоу 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. https://doi.org/10.1016/j.ejimp.2018.06.481	Научни рад на скупу међународног значаја, штампан у зборнику радова
<p><i>Кратак опис садржине:</i> 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:</p>		

¹ Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикавању 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).

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 ранжирани од највишег до најнижег. Свакодневни имидинг 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. Провјера 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

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	Коларевић Г, Јарош Д , Тазић Д, Ђокановић Д Whole brain irradiation with simultaneous integrated boost in treatment of oligometastatic brain disease. Војносанитетски преглед 2019; 76(7): 690-7. https://doi.org/10.2298/VSP161217145K	Оригинални чланак у научном часопису

Кратак опис садржине: 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, третирају зрачењем целог мозга (ВБРТ) у комбинацији са истовременим озрачивањем можданих метастаза (СИБметс), имају побољшано укупно преживљавање (клинички исход) у поређењу са болесницима из *Radiation Therapy Oncology Group (РТОГ) 9508*, третирају са ВБРТ и секвенцијалном стереотактичном радиохирургијом (СРС) можданих метастаза. Методе. Зрачење ВБРТ са СИБметс спроведено је волуметријски модулисано лучном зрачном техником (ВМАТ), при чему је зрачење целог мозга спроведено дозом 20 Греја (Gy) у пет фракција уз симултано зрачење метастаза мозга са додатних 20 Gy 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 mm за највеће лезије. Резултати. Петнаест болесника је било обухваћено истраживањем, осам мушкараца и седам жена, просечне доби од 56,3 године. Према критеријумима РТОГ 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 ± 4.36 месеци, без статистички значајне разлике у поређењу са резултатима РТОГ 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.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	<p>Коларевић Г, Костовски А, Марић С, Јарош Д, Игњић Т, Крупка Ј, Новак А, Кацари К, Параскевопоулоу К. Establishing margins from clinical to planning target volume for low-risk cancer radiotherapy: a multi institutional study. Европски Конгрес Медицинске Физике, Копенхаген, Данска. Physica Medica 2018; 52: 152–3. https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.06.481</p>	<p>Научни рад на скупу међународног значаја, штампан у зборнику радова</p>
<p><i>Кратак опис садржине:</i> Сврха/Циљ ове студије био је утврдити вредности 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.</p> <p>Методе- Двадесет пацијента са нискоризичним карциномом простате одабрано је из сваког РТ центра за ретроспективни преглед. Прописана доза од 78 Gy у 39 фракција испоручена је волуметријски модулисаном лучном терапијом (ВМАТ). Припрема за претходну обраду примијењена је у складу с институционалним протоколом.</p> <p>Компјутерска томографија с конусном снопом (ЦБЦТ) свакодневно се упоређивала за компјутерском томографије (ЦТ) коришћеној за планирање, користећи два регистрациска протокола: подударане 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 (онлине преклапање 2Д/2Д кости и онлине ЦБЦТ или 2Д/2Д преклапање фидуцијалних маркера у простати).</p> <p>Резултати - Стандардна девијација системских грешака у позиционирању била је у распону 1,6-3,0 мм, а случајна компонента грешке позиционирања од 1,8-3,0 мм. 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:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. РТ центар 0,5±1,9 (1 СД), 0,1±0,8 и 0,1±0,7 мм, 2. РТ центар 0,1±1,4 (1 СД), 0,1±1,4 и 0,1±1,5 мм, и 3. РТ центар 0,6±2,2 (1 СД), 0,6±2,2 и 0,3±1,3 мм. <p>Према модалитетима ИГРТ-а и учесталости кориштења, израчунате ЦТВ-ПТВ маргине А/П, И/С и Л/Р смјерова, су:</p> <ul style="list-style-type: none"> -за онлине преклапање кости 2Д/2Д 7,4-9,1, 7,4-10,1 и 5,5-7,0 мм, -за онлине ЦБЦТ или 2Д/2Д простате са фидуцијалним маркерима: 5,7, 7,0 и 5,0 мм, респективно. <p>Закључак - Код радиотерапије нискоризичног карцинома простате, ЦТВ – ПТВ маргине испод 10 mm не могу се сигурно користити без свакодневног преклапања меког ткива простате темељеног на ЦБЦТ, због повећаног ризика од неозрачивања ЦТВ-а. Уопштено, мање, прецизне маргине праћене дневним он-лине корекцијама и ИГРТ-а, могу утјецати на локалну контролу и ниже стопе токсичности.</p>		
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
5.	<p>Коларевић Г, Јарош Д, Марошевић Г, Игњатић Д, Мирјанић Д. Dosimetric verification of clinical radiotherapy treatment planning system (Дозиметријска верификација клиничког система за планирање радиотерапије). Војносанитетски преглед; Vojnosanitetski pregled, 2020 OnLine-First Jule (00): 070–070. https://doi.org/10.2298/VSP200411070K</p>	<p>Оригинални чланак у научном часопису</p>

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 алгорита Аналитичког Анизотроног Алгоритма (ААА) и АкуросХБ у различитим ткивима и енергијама фотонских снопова. Методе. За Енд-то-Енд тест користили смо хетерогени фантом ЦИРС Тхоракс 002ЛФЦ, који 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 ААА и АкуросХБ алгоритме те за 6 МВ и 16 МВ фотонске снопове у ТПС Вариан Ецлипсе 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 Линак-а. Резултати. Разлика „референтне“ и мерене 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 vs 16 МВ је 0.337 (33.7 %, $p < 0.001$). Средње вредности релативних грешака за ААА vs 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 ААА vs АкуросХБ, за кост.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
6.	Марић С, Тадић Латиновић Љ, Јаковљевић Б, Бановић П, Костовски А, Милаковић М, Јарош Д . The significance of 4D CT simulation in precise definition of target volumen lung carcinoma intensity modulated radiation therapy treatment. <i>Materia Medica</i> . 2017. 33:1487-1493.	Оригинални чланак у научном часопису

Кратак опис садржине: Имплементацијом интензитетом модулисане зрачне терапије (ИМРТ) уз 4DCT симулацију могуће је корелирати дисајне покрете и позицију туморског волумена током зрачног третмана. Циљ овог испитивања је квантификовање покрета примарног тумора током

ИМРТ третмана у три правца: Z-супериоинфериорној SI, X-медиолатералној ML, те Y-антеропостериорној AP. У испитивање је укључено 15 пацијената са карцином плућа код којих је индикована радикална радиотерапија. Код свих пацијената контуриран је макроскопски туморски волумен-ГТВ у фазама: ФБГТВ ФБ, фаза0-ГТВ0, фаза50-ГТВ 50, фаза МИПГТВ МИП. Компарација је урађена у односу на ГТВ ФБ као основну вриједност. За сваки од ових волумена упоређивани су покрети ГТВ у правцима СИ, AP, ML. Покрети ГТВ волумена по X осу су били у распону 0.02-0.47cm, у односу на Y осу у распону од 0.01-0.56cm, те према Z осу у распону 0.00-0.79cm. На основу резултата T- теста закључено је да постоји статистички значајна разлика ($p < 0,05$) у одступању по X осу између горњег и доњег лобуса. T-тест је показао да не постоји статистички значајна разлика ($p > 0, 05$) између горњег, доњег и средњег лобуса у одступању по Y и Z осу. Резултати испитивања који су добијени након 4DCT симулације и планирања ИМРТ третмана указују на унапријеђен квалитет и прецизност зрачног третмана.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
7.	Штрбац Б, Јарош Д , Коларевић Г, Кузмановић З, Милаковић М, Милеуснић Д, Арсовски О, Костовски А. Investigation of daily set-up errors during conformal radiation therapy of pelvis. International conference on radiation and applications in various fields of research 3rd. 2015.	Научни рад на научном скупу међународног значаја, штампан у зборнику извода радова
<p><i>Кратак опис садржине:</i> Циљ: Евалуирати позиционирање пацијената при конформалној радиотерапији тумора пелвиса и рачунање планираног волумена мете (ПТВ) да би се урачунала грешка позиционирања. ПТВ треба да осигура да клинички волумен мете (ЦТВ), волумен који треба да се адекватно озрачуи да бисмо излијечили пацијента, прими преписану дозу. Методе и материјали: Подаци од 20 пацијената су узети да бисмо одредили помјерање пацијената у односу на изоцентар. Укупно 161 слика је анализирана. Одступања су утврђена између структуре костију на ЕПИ (електронски портал снимак) и позиције на дигитално реконструисаном радиографу иницијалног ЦТ-а. Дефинисане сусистематска и случајна грешка у три правца (краниокаудално КК, медиолатерално МЛ, антериопотериорно АП). ПТВ маргина је калкулисана по препорукама: ИЦРУ, Строом и Ван Херк. Резултати: Систематска грешка у КК, МЛ и АП правцу за ЕПИ снимке је била 2.2 mm, 2.6 mm и 2.2 mm за иницијално/офлајн одступање, респективно. Систематска грешка у КК, МЛ и АП правцу за ЕПИ снимке је била 0.8 mm, 0.7 mm и 0.8 mm за офлајн/онлине евалуацију, респективно. Случајна грешка је била 3.7 mm, 3.3 mm и 3.3 mm за иницијално/офлајн одступање, и 1.3 mm, 0.9 mm и 1.7 mm за офлајн/онлајн одступања, респективно. ПТВ маргина рачуната по ИЦРУ, Строом и Ван Херк-овим препорукама цу од 4 mm до 8.8 mm за иницијална/офлајн евалуације и 2.1 mm до 3.3 mm за офлајн/онлајн евалуације. Закључак: Пронашли смо да портални снимци и свакодневне онлајн корекције омогућују редукацију и корекцију систематске грешке, што доводи до могућности смањења ПТВ маргине.</p>		
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
8.	Јарош Д . Setup component of PTV margin in preoperative radiotherapy of rectum carcinoma. International conference on radiation and applications in various fields of research 5th. 2017.	Научни рад на научном скупу националног значаја, штампан у зборнику извода радова

Кратак опис садржине: Увод. Неоадјуватна конкурентна хеморадиотерапија је постала стандард за третман локално узнапредовалог карцинома ректума. Студије су показале да преоперативна хеморадиотерапија смањује могућност поврата болести и повећава очување сфингтера у поређењу са постоперативном хеморадиотерапијом. Екстерна радиотерапија се спроводи у једној фази. Циљ нам је да утврдимо компоненту маргине од клиничког волумена мете до планираног волумена мете (ЦТВ до ПТВ маргине) настале услед позиционирања пацијента, без протокола за позиционирање. Методе. Екстерна радиоерапија је испоручена код 20 пацијената са карциномом ректума. Преписана доза је била 45 Gy у 25 фракција. Увођењем интензитетом одулисаних радиотерапије (ИМРТ) код пацијената са карциномом ректума довело је до конформалнијег третмана и мање компликација код нормалног ткива. Да

бисмо осигурали покривеност таргета дозом и компензацију интерне и грешке позиционирања потребно је увести маргину за планирани волумен мете (ПТВ). ПТВ је геометријски концепт који укључује сва могућа геометријска одступања и користи се за планирање третмана да би се осигурало да је преписана доза достављена клиничко волумену мете (ЦТВ). Маргина која се додаје због позиционирања укључује грешку позиционирања пацијента кроз све сесије третмана. То доводи до повећања третираног волумена и преклапања са органима од ризика (ОАР), што резултује већом дозом на органе од ризика и због тога већег токситета. Маркери на кожи пацијента су били поравнани са ласерима у третманској соби. Свакодневним kV сликањем прије третмана и скупили смо 890 ортогоналних слика. Систематска (Σ) и случајна (σ) грешка позиционирања је евалуирана на основу 2Д/2Д преклопљених kV слика у лонгитудиналном, латералном и вертикалном правцу. Вриједности компоненте маргине ЦТВ до ПТВ уведене због позиционирања пацијента је калкулисана по формулама: ИЦРУ, Строом и Ван Херк. Резултати. Анализирана је група од 20 пацијената средње старости од 61.8 година и стандардном девијацијом од 11.03 година. Стандардна девијација Σ грешке је била у опсегу 2.07 до 2.93 mm док је стандардна девијација σ грешке била у опсегу 1.04 и 3.63 mm. Израчуната компонента ЦТВ до ПТВ маргине настала усљед позиционирања је била између 2.32 и 9.85 mm по ИЦРУ. Строомовом и Ван Хековом моделу. Закључак. ЦТВ до ПТВ маргина од 16.85 mm би требало да осигура да 90% пацијената третираних без протокола за позиционирање пацијената, прими минималну кумулативну дозу на ЦТВ већу или једнаку 95% од преписане дозе. Третирање пацијената сликовно вођеном радиотерапијом ЦТВ до ПТВ маргина може да се смањи на 7 mm, а волумен ПТВ-а може да се смањи 1.8 пута (std=0.26).

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
9.	Јарош Д , Коларевић Г, Савановић М, Кузмановић З, Милаковић М, Вујошевић Б, Трокић Д. Dosimetric comparison of deep inspiration breath-hold and free breathing technique for left-breast cancer radiotherapy. 7 th Alpe-Adria Medical Physics Meeting. 2016.	Научни рад на научном скупу међународног значаја, штампан у зборнику извода радова

Кратак опис садржине: Увод. Циљ ове студије је да се испитају и упореде разлике у дистрибуцији дозе код радиотерапије карцинома дојке у дубоком удисају (ДИБХ) и при слободном дисању (ФБ). Материјали и методе. Направили смо интензитетом модулисане радиотерапијске планове (ИМРТ) за 5 пацијената користећи планирање унапријед са два супротна тангенцијална поља и једним директним пољем без сегмената и малим доприносом дозе, мање од 10%. Планирање је урађено на ЦТ серијама за 5 пацијената који су прошли поштедну операцију лијеве дојке. За сваког пацијента направљене су 2 ЦТ серије, ФБ и ДИБХ. За праћење дисања пацијента коришћен је маркер који се прати инфрацрвеном камером (ЦЦД камера). Срце, ипсилатерално плуће (ИЛ), лијева антериорна десцендентна артерија (ЛАД), контралатерарна дојка, клинички волумен мете (ЦТВ) и планирани волумен мете (ПТВ) су били контурисани на обје ЦТ серије. Преписана доза је била 50 Gy у 25 фракција. Дистрибуција дозе за мете и органе од ризика је одређена и упоређена за обје радиотерапијске технике. Резултати. Разлика између 95% покривености ПТВ-а за ФБ и ДИБХ технику била је 97.04 наспрам 96.49%, респективно. Средња доза на срце између ФБ и ДИБХ технике смањена је са 3.05 на 2.15 Gy (смањење 29.50%) и средња процентуална вриједност волумена срца које прима 25 Gy (V25) је била 2.79 наспрам 0.24%, респективно. Средња доза на ЛАД је 27.02 наспрам 8.27 Gy (редукција 69.39%). Средња вриједност волумена ИЛ који прима 20 Gy је била 15.68 наспрам 12.89% (редукција 17.79%), респективно. Упоредили смо наше резултате

<p>са другим студијама Сато et al., Хјелстуен ет ал. и Кореман ет ал. и добили сличне резултате. Дискусија. ДИБХ техника може да смањи дозу на околна здрава ткива, нарочито на срце и ЛАД без губитка покривености дозом волумена мете. Неки пацијенти имају више бенефита од ДИБХ технике од других у зависности од индивидуалне анатомије и дубине удисаја. Редукција дозе на срце може бити у релацији са позицијом срца у односу на грудни кош и на закривљеност антериорног дијела грудног коша, величине и позиције дојке, итд. Релативни ризик од коронарне болести расте линеарно са дозом на срце, ризик расте у првих 5 година и наставља у наредних 20 година. Сви пацијенти са дугорочним преживљењем би требало да имају бенефит од ДИБХ технике у односу на смањену дозу на срце. Објављени резултати студија третмана тумора лијеве дојке индикују да постоји потреба за смањење дозе што је више могуће, иако не постоје подаци у литератури помоћу којих бисмо могли да колерирамо ризик са озрачивањем одређеног специфичног волумена, ако што је ЛАД.</p>
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> <u>ДА</u> НЕ ДЈЕЛИМИЧНО</p>

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
10.	Савановић М, Штрбац Б, Јарош Д , Тазић Д, Коларевић Г, Фоулквиер ЖН. Assessment of Internal and External Surrogates for Lung Stereotactic Body Radiation Therapy. Iranian Journal of Medical Physics, 2020; (): -. doi: 10.22038/ijmp.2020.50131.1820	Оригинални чланак у научном часопису
<p><i>Кратак опис садржине:</i> Циљ: Циљ студије је евалиација интерног (плућа, срце, дијафрагма) и екстерног (девет стаклених мермера) кретања маркера у корелацији са кретањем плућа, да одредимо потенцијални сурогат са респираторно контролисану радиотерапију (РГРТ) у зависности од локализације тумора, горњи (УЛ) или доњи (ЛЛ) лобус. Методе: У студију је укључено 58 пацијената (34 мушкарца и 24 жене) са малим карциномом плућа ($\leq 5\text{cm}$) који су примили стереотактичну радиотерапију зрачења тијела (СБРТ). Сви пацијенти су скенирани и контурисани у свих 10 фаза (Вариан Еклипс 13.7) након што су скенирани на 4ДЦТ скенеру. Кретање интерних и екстерних маркера је анализирано и корелирано са кретањем тумора. Пирсонов коефицијент корелације (ПЦЦ) је коришћен за рачунање корелације између кретања интерних и екстерних маркера и тумора. Резултати: Медијана кретања тумора је била 3.2 (0.6-11.0) и 8.6 (4.0-24.0) mm у УЛ и ЛЛ правцу. Медијана кретања органа и ПЦЦ када поредимо УЛ и ЛЛ су: 2.0 (0.3-9.1) наспрам 6.0 (2.8-13.9) mm и 0.46 (0.30-0.95) наспрам 0.79 (0.50-0.94) за плућа; 11.9 (2.5-16.3) наспрам 12.5 (5.0-22.5) mm и 0.68 (0.11-0.93) наспрам 0.89 (0.30-0.99) за дијафрагму; и 3.9 (2.5-6.3) наспрам 7.6 (4.5-8.6) mm и 0.49 (0.20-0.70) наспрам 0.59 (0.36-0.83) за срце. Кретање екстерног маркера и ПЦЦ за УЛ и ЛЛ су биле 2.5 (0.9-7.4) наспрам 2.3 (1.0-5.9) mm и 0.54 (0.09-0.96) наспрам 0.73 (0.27-0.94). Закључак: Плућа и дијафрагма корелирају боље са тумором него са секстерним маркерима. Кретање дијафрагме може да буде одличан индикатор за третман техником РГРТ.</p>		
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> <u>ДА</u> <u>НЕ</u> ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

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 Градишка. 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.	Ђургуз З, Веносо Г, Жунић З С, Мирјанић Д , Амполини М, Царпентиери 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, прихваћено 30.06.2020.
2.	Армаковић С, Армаковић С Ј, Племиш С, Мирјанић Д . 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, Мирјанић Д . Radiation protection in the design of orthovoltage radiotherapy facility. Зборник радова, Савремени материјали XII. Бања Лука: АНУРС, 2019; 63-4.
4.	Ђургуз З, Мирјанић Д . 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, Мирјанић Д . Application of radiation protection in the design of radiotherapy department. Зборник радова, Савремени материјали XII. Бања Лука: АНУРС, 2019; 63.

6.	Ђургуз 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 узрапредовалог 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 узрапредовалог карцинома једњака комбинованом ендолуминалном 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 ОЦЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

Радиотерапија карцинома лијеве дојке у дубоком удисају након поштедне операције: редукација дозе на органе од ризика

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

IV.2 Предмет истраживања

Карцином дојке је најчешћа малигна болест код жена. Процјењени број новонасталих карцинома дојке у 2012. години у свијету био је 1.676.600 а процјењени број смрти узрокован карциномом дојке био је 521.900. Карцином дојке је најчешћи узрок смрти од малигнух болести у женској популацији у земљама у развоју, а на другом мјесту у развијеним земљама [1].

Радиотерапија значајно побољшава локалну контролу и укупно преживљавање за пацијенткиње са карциномом дојке у раном стадијуму, које су претходно подвгнуте поштедној операцији дојке [2]. Ефекти радиотерапије на срце код карцинома дојке у раном стадијуму су значајан и озбиљан клинички проблем. Повећана смртност од болести срца код ирадираних пацијенткиња може компромитовати бенефит у виду смањења ризика од враћања болести или смрти од карцинома дојке [3]. Изложеност срца јонизујућем зрачењу може довести до коронарне болести срца, инсуфицијенције срца, валвуларне болести, оштећења перикардијума, поремећаја у проводном систему срца и изненадне смрти [4]. У комбинацији са системском терапијом антрациклинима и трастузумабом, може се повећати токсичност срца [5]. Експозиција срца и лијеве десцендентне коронарне артерије (ЛАД) током радиотерапијског третмана повећава стопу исхемијске болести срца неколико година послје експозиције и наставља се минимумално још двадесет година [6]. Повећање је пропорционално средњој дози на срце. У конвенционалној радиотерапији (РТ) пацијент се скенира у третманској позицији, али се не узима у обзир кретање пацијента узроковано дисањем. Разне технике су развијене да би се смањила доза на срце током радиотерапијског третмана дојке. Радиотерапија карцинома лијеве дојке у дубоком удисају (ДИБХ) је обећавајућа техника. Приликом дубоког удисаја долази до одвајања између карцинома и органа од ризика: срце и ЛАД. То је основни концепт због којег се уводи ДИБХ техника у третман карцинома лијеве дојке. Циљ је смањити дозу на срце и ЛАД тако што ћемо испоручити радиотерапијски третман у

фази дисања у којој је однос анатомске позиције органа од ризика и карцинома оптималан. Техником дубоког удисаја током које се испоручује третман узима се респираторна фаза у којој је дистанца између карцинома и органа од ризика максимална. Респираторни гејтинг омогућује радијационом снопу да буде укључен или искључен како се пацијент помјера у или из планиране позиције, респективно (планирана позиција је близу максималног инспиријума) [7, 8].

У студијама Лин ет ал. и Хонг ет ал. може се наћи редуција дозе на срце и ЛАД током дисањем условљене радиотерапије карцинома лијеве дојке али у овој студији ће се такође извршити евалуација дозе на ипсилатерално плућно крило и контралатералну дојку [9, 10]. Студије Годду ет ал., Фоглиата ет ал. и Лохр ет ал. у којима су коришћене модерне технике као што су интензитетом модулисана радиотерапија (ИМРТ), волуметријски модулисана арк терапија (ВМАТ) и томотерапија показују да постоје предности ДИБХ технике „поље у пољу“ у односу на ИМРТ, ВМАТ и томотерапију, које смањују максималну дозу на срце али повећавају регионе обухваћене мањим дозама и средњу дозу на органе од ризика [11, 12, 13].

По QUANTEC препорукама, запремина срца која прима дозу од 25 греја (V25) и више треба да буде мања од 10% да би вјероватноћа цмртности од болести срца била испод 1% [14]. V25 вриједности за срце приликом слободног дисања и ДИБХ технике приказане су у студијама Јеунг ет ал. (0.8% vs 0.1%, респективно), Викструм ет ал. (2.0% vs 0.0%, респективно) и Хјелстуден ет ал. (6.7% vs 1.2%, респективно) [15, 16, 17]. Клиничка евалуација и компарација средње дозе на срце и ЛАД су веома важне, токсичност срца има продужени латентни период. Пацијенткиње са карциномом дојке и добрим прогностичким факторима могу да имају дуг животни вијек и због тога је важно да се редукују потенцијални акутни и касни ефекти радиотерапије карцинома дојке. ДИБХ је обећавајућа техника у смислу редуције дозе на органе од ризика. У неколико студија ДИБХ техника (табела 1) је повезана са значајним побољшањем и у средњој дози на срце и у средњој дози на ЛАД, када се пореде исти пацијенти који су планирани за третман у слободном удисају и ДИБХ техником [9, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]. Ретроспективно прикупљени подаци из јавних и академских центара показују да пацијенти третирани ДИБХ техником примају мању дозу на срце него они третирани приликом слободног дисања [10].

Табела 1. Компарација средње дозе на срце и лијеву антериорну десценденту коронарну артерију (ЛАД) за зрачење лијеве дојке приликом слободног дисања и у дубоком удисају (ДИБХ)

Студије	Срце (Средња доза) [Gy]		ЛАД (Средња доза) [Gy]	
	Слободно дисање	ДИБХ	Слободно дисање	ДИБХ
Бруцанти ет ал. ¹⁸	1.68	1.24	9.01	2.74
Викстом ет ал. ¹⁶	3.7	1.7	18.1	6.4
Хјелстуден ет ал. ¹⁷	6.2	3.1	25	10.9
Ванг В ет ал. ¹⁹	3.17	1.32	20.47	5.94
Ли ХУ ет ал. ²⁰	4.53	2.52	26.26	16.01
Лин А ет ал. ⁹	1.41	0.82	12.24	4.25
Јоо ет ал. ²¹	7.24	2.79	40.79	23.69
Роше Н ет ал. ²²	2.5	0.9	14.9	4.0
Хајден АЈ ет ал. ²³	6.9	3.9	31.7	21.9
Болукбаси У ет ал. ²⁴	1.74	0.66	1.71	0.78

IV.3 Najnovija istraživanja poznavanja predmeta disertacije na osnovu izabrane literature sa spisikom literature

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 29/11/2016.
2. Sardaro A, Petruzzelli MF, D'Errico MP, Grimaldi L, Pili G, Portaluri. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: Risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiother Oncol.* 2012;103(2):133-42.
3. Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, Rutqvist LE. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer – application of the relative seriality model. *Br J Radiol.* 1996;69:839–46.
4. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2319–28.
5. Offersen B, Hojris I, Overgaard M. Radiation-induced heart morbidity after adjuvant radiotherapy of early breast cancer - Is it still an issue? *Radiother Oncol.* 2011;100:157–9.
6. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 987-998.
7. Giraud P, Houle A, Respiratory Gating for Radiotherapy: Main Technical Aspects and Clinical Benefits, ISRN Pulmonology, Hindawi Publishing Corporation 2013; 2013:1-13.
8. Mageras GS, Yorke E, Rosenzweig K, Braban L, Eric Keatley, Eric Ford. Fluoroscopic evaluation of diaphragmatic motion reduction with a respiratory gated radiotherapy system. *J Appl Clin Med Phys.* 2001;2:191–200.
9. Lin A, Shariieff W, Juhasz J, Whelan T, Kim DH. The benefit of deep inspiration breath hold: evaluating cardiac radiation exposure in patients after mastectomy and after breast-conserving surgery. *Breast Cancer.* 2017; 24(1):86-91.
10. Hong JC, Rahimy E, Gross CP, Shafman T, Hu X, Yu JB, et al. Radiation dose and cardiac risk in breast cancer treatment: an analysis of modern radiation therapy including community settings. *Pract Radiat Oncol* (2017);8(3):79-86.
11. Fogliata A, Nicolini G, Alber M, Asell M, Dobler B, El-Haddad M, et al. IMRT for breast. A planning study. *Radiother Oncol* 2005;76:300 – 10.
12. Goddu SM, Chaudhari S, Mamalui-Hunter M, Pechenaya OL, Pratt D, Mutic S, et al. Helical tomotherapy planning for left-sided breast cancer patients with positive lymph nodes: Comparison to conventional multiport breast technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1243 – 51.
13. Lohr F, El-Haddad M, Dobler B, Grau R, Wertz HJ, Kraus-Tiefenbacher U, et al. Potential effect of robust and simple IMRT approach for left-sided breast cancer on cardiac mortality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:73 – 80.
14. Jackson A, Marks LB, Bentzen SM, Eisbruch A, Yorke ED, Ten Haken RK, et al. The lessons of QUANTEC: recommendations for reporting and gathering data on dose-volume dependencies of treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S155-160.
15. Yeung R, Conroy L, Long K, Walrath D, Li H, Smith W, et al. Cardiac dose reduction

with deep inspiration breath hold for left-sided breast cancer radiotherapy patients with and without regional nodal irradiation. *Radiat Oncol.* 2015;10:200.

16. Vikstrom J, Hjelstuen MH, Mjaaland I, Dybvik KI. Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage. *Acta Oncol* 2011;50:42–50.
17. Hjelstuen MH, Mjaaland I, Vikström J, Dybvik KI. Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary-, supraclavicular- and internal mammary lymph nodes without compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk. *Acta Oncol.* 2012; 51(3):333-44.
18. Bruzzaniti V, Abate A, Pinnaro P, D'Andrea M, Infusino E, Landoni V, et al. Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013; 32:88.
19. Wang W, Purdie TG, Rahman M, Marshall A, Liu FF, Fyles A. Rapid automated treatment planning process to select breast cancer patients for active breathing control to achieve cardiac dose reduction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):386-93.
20. Lee HY, Chang JS, Lee IJ, Park K, Kim YB, Suh CO, et al. The deep inspiration breath hold technique using Abches reduces cardiac dose in patients undergoing left-sided breast irradiation. *Radiat Oncol J.* 2013 Dec;31(4):239-46.
21. Joo JH, Kim SS, Ahn SD, Kwak J, Jeong C, Ahn S, et al. Cardiac dose reduction during tangential breast irradiation using deep inspiration breath hold: a dose comparison study based on deformable image registration, *Radiat Oncol.* 2015; 10(1):264.
22. Rochet N, Drake JI, Harrington K, Wolfgang JA, Napolitano B, Sadek BT. Deep inspiration breath-hold technique in left-sided breast cancer radiation therapy: Evaluating cardiac contact distance as a predictor of cardiac exposure for patient selection. *Pract Radiat Oncol.* 2015; 5(3):e127-34.
23. Hayden AJ, Rains M and Tiver K. Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology.* 2012; 56(4):464–472.
24. Bolukbasi Y, Saglam Y, Selek U, Topkan E, Kataria A, Unal Z, et al. Reproducible deep-inspiration breath-hold irradiation with forward intensity-modulated radiotherapy for left-sided breast cancer significantly reduces cardiac radiation exposure compared to inverse intensity-modulated radiotherapy. *Tumori.* 2014; 100(2):169-78.
25. Cervino IL, Gupta S, Rose AM, Yashar C, Jiang BS. Using surface imaging and visual coaching to improve the reproducibility and stability of deep-inspiration breath hold for left-breast-cancer radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 2009;54:6853–6865
26. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chunghtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:10–8.
27. Bergom C, Currey A, Desai N, Tai A, Strauss JB. Deep Inspiration Breath Hold: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer Irradiation. *Front Oncol.* 2018;8:87. doi:10.3389/fonc.2018.00087.

28. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3Suppl):S10-9. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754.

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

IV.4 Циљеви истраживања

Примарни циљ ове студије је да се смањи доза на срце током адјувантне радиотерапије карцинома лијеве дојке.

Циљеви истраживања су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

Радна хипотеза: Радиотерапијски третман карцинома лијеве дојке у дубоком удисају након поштедне операције значајно смањује дозу на органе од ризика у поређењу са радиотерапијским третманом током слободног дисања са истом покривености волумена тумора терапијском дозом.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?

ДА

НЕ

IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Очекивани резултати су:

1. Доза на срце и ЛАД ће бити смањена коришћењем радиотерапијске технике „поље у пољу“ планиране на ЦТ серији у дубоком удисају.
2. Постоји статистички значајна разлика између резултата добијених доза на органе од ризика планираних на ЦТ серијама при слободном дисању и дубоком удисају.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос?

ДА

НЕ

IV.7 План рада и временска динамика

Дозиметријска студија.

Истраживачка фаза:

1. Прикупљање података добијених у систему за планирање Еклипс 10.0 и 13.6 (56 мјесеци, од јануара 2015. године до септембра 2019. године)
2. Анализа и груписање добијених података (15 дана)
3. Статистичка обрада добијених података (15 дана)
4. Писање докторског рада (4 мјесеца)
5. Презентовање резултата истраживања на научним скуповима и објављивање научних радова на тему истраживања (6 мјесеца)
6. Одбрана дисертације

План рада и временска динамика су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.8 Метод и узорак истраживања

Методологија

1. Селекција пацијената

У периоду од јануара 2015. године до септембра 2019. године, адјувантном радиотерапијом после поштедне операције лијеве дојке (извршена је сегментектомија) третираће се пацијенткиње радиотерапијском техником задржавања дубоког удисаја коришћењем система који у реалном времену прати позицију пацијента- Систем за менаџмент и позиционирање у реалном времену (РПМ, Вариан медицински системи, Пало Алто, Калифорнија). Лијева дојка је изабрана због анатомске позиције тј близине срца у односу на волумен таргета при зрачењу карцинома лијеве дојке.

Критеријуми за укључивање у студију:

- карцином лијеве дојке
- поштедна операција – све врсте
- негативан статус лимфних чворова
- репродукцибилност дубоког удисаја (≥ 15 секунди по удисају)

Критеријуми за неукључивање:

- одстрањена лијева дојка – мастектомија

2. Обука

Сви пацијенти ће проћи обуку са радиотерапијским техничарима, који ће их упознати са техником дубоког удисаја. Од пацијената ће се тражити да један минут дишу слободно а затим да направе дубоки удисај и задрже дах 15 секунди. Процедура је детаљно описана у студији Цервино ет ал., а тражило се задржавање даха у трајању од 20 секунди [25]. У овој студији ћемо обучавати пацијенте да држе дах у истој удисајној фази најмање 15 секунди јер је максималан број мониторинских јединица (МУ) по пољу зрачења 120 а користи се брзина испоруке дозе од 600 МУ/мин те једноставним математичким рачуном долазимо до закључка да је један удисај од 15 секунди довољан за испоруку једног поља зрачења.

3. Прикупљање података

За све пацијенте ће бити направљене двије ЦТ серије (дебљина слајса 2.5мм), једна током слободног дисања а друга приликом дубоког удисаја. Пацијенти ће бити скенирани у супинацији са рукама изнад главе (имобилизација-поставка за плућа и дојку-Орфит индустрија Вијнегем, Белгија) на генерал електрик ЦТ-у (Генерал електрик, Ферфилд, Конектикат, САД) опремљеним са РПМ системом. РПМ технологија респираторног гејтинга омогућава корелацију позиције таргета са респираторним циклусом пацијента. Инфрацрвена камера за праћење дисања је монтирана у соби са ЦТ-ом и у третманској соби са рефлектујућим маркером који се поставља изнад ксифоидног процесуса. Позиција маркера се црта на кожи пацијента да би се иста могла репродуковати током цијелог терапијског процеса. Систем мјери криву дисања пацијента и приказује је као таласни облик. Након прецизног одређивања кретања таргета у односу на таласни облик, праг за гејтинг се поставља дуж таласа да би се означио волумен таргета у жељеном дијелу респираторног циклуса. Овај праг одређује када ће аутоматски гејтинг систем да дозволи укључивање и искључивање третманског снопа зрачења линеарног акцелератора. Током третмана се користи аудио и видео вођење.

4. Делинеација

Послије поштедне операције делинеација клиничког волумена таргета као и органа од

ризика се врши по препорукама Групе за радијациону терапију и онкологију (РТОГ) консензуса. Планирани волумен таргета ће бити направљен посебно за ЦТ серију при слободном дисању а посебно за ЦТ серију са дубоким удисајем. Планирани волумен таргета ће бити генерисан додавањем маргине од 8 и 7 мм за ЦТ серију при слободном дисању и дубоком удисају, лимитиран у односу на средишњу линију и увучен 4 мм од коже. Ипсилатерално плућно крило ће бити контурисано коришћењем аутоматског алата за контурисање.

Делинеација лијеве десцендентне коронарне артерије ће бити направљена помоћу ЦТ-базираног атласа за срце по Фенгу ет ал. [26]. Да би се смањила грешка опсервера, исти љекар ће контурисати лијеву десцендентну артерију за сваког пацијента. Оцртани волумени ће бити провјерени од стране искусног радијационог онколога. Користићемо ЦТ без контраста јер интравенозни контраст не повећава прецизност контурисања.

5. Планирање третмана и дозна ограничења

Радиотерапијска техника „Поље у пољу“ тангенцијалним медијално-латералним опозитним пољима и једним директим пољем (са мањим доприносом дозе, <10%) ће бити коришћена на обје ЦТ серије. Такође, техника са клиновима ће бити коришћена ради поређења. Преписана доза ће бити 50 греја у 25 фракција. Енергија снопова ће бити 6 MV а поља обликована помоћу Вариан миленијум 120 мултилисног колиматора. Планирање третмана ће се вршити помоћу Вариан Еклипс 10.0 и 13.6 система за планирање а доза израчуната помоћу анизотропног аналитичког алгоритма (AAA). Варијације у дози од +7 и -5% ће бити прихватљиве по препорукама међународне комисије за радијационе јединице и мјерења број 50 и 62. Подаци за технику дубоког удисаја и слободног дисања ће бити узете из дозно волумних хистограма. За планирани и клинички волумен таргета ћемо узети вриједности покривености 95% дозом и вриједности средње дозе. За срце, одредићемо који волумен прима преко 25 греја као и средњу дозу. За ипсилатерално плућно крило ћемо одредити волумен који прима преко 20 греја. За лијеву десцендентну коронарну артерију анализираћемо средњу дозу. За контралатералну дојку компарација ће бити извршена за волумене који примају 5 и 10 греја.

Прије прве фракције, обавезно је да се уради дозиметријска верификација плана зрачења на уређају MapCheck2 (Сан Нуклеар, Мелбурне, Флорида). Критеријум који план зрачења треба да задовољи је да 95% тачака прође 3% разлике у дози на дистанци од 3мм (гама:3%,3мм)

Метод и узорак су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

Мјерења ће се спровести у РТ Центру ИМЦ-Аффидеа Бања Лука, на систему за планирање Еклипс (Varian Medical Systems, Palo Alto, California). Подаци за технику дубоког удисаја и слободног дисања ће бити узете из дозно волумних хистограма. За планирани и клинички волумен таргета ће се узети вриједности покривености 95% дозом и вриједности средње дозе. За срце, одредиће се који волумен прима преко 25 греја као и средња доза. За ипсилатерално плућно крило ће се одредити волумен који прима преко 20 греја. За лијеву десцендентну коронарну артерију анализираће се средња доза. За контралатералну дојку компарација ће бити извршена за волумене који примају 5 и 10 греја.

Услови за експериментални рад су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.10 Методе обраде података

Анализа резултата

За статистичку анализу ће се користити упарени студенатов т-тест за компарацију покривености дозом код планираног и клиничког волумена мете. За органе од ризика ће бити коришћен Вилкоксон двосмјерни тест уколико се покаже да дистрибуција података није нормална и уколико стандардна девијација буде велика. Нормалност ће се тестирати помоћу СПСС статистичког софтвера, верзија 23.0. За $p < 0.05$ подаци ће се сматрати статистички значајним.

Предложене методе су одговарајући?

ДА

НЕ

У ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	<u>ДА</u>	НЕ
Тема је подобра	<u>ДА</u>	НЕ

Образложење (до 500 карактера):

У литератури на тему респираторно синхронизованог зрачења дојке (ДИБХ техником) су неке од чињеница објашњене, али исти тако чињеница је да су присутне и многе дилеме (непознанице) које треба објаснити и прецизирати, већим дијелом аргументовано у студији Бергом ет ал. из 2018. године [27].

Касне компликације лијечења радиотерапијом које се јављају на структурама срца могу да се јаве и 20 година након спроведене радиотерапије, што онемогућава одговарајуће клиничко прћење и евалуацију лијечених пацијената. Овај проблем је мање изражен због потребне дужине периода праћења болесника (>10 година), а пуно више због континуираног напретка радиотерапијске технологије и техника зрачења, чија би еволутивна и клиничка разноликост испитивану популацију учинила превише хетерогеном за извођење методолошки коректно спроведене студије по наведеној теми. Из наведених разлога све до сада објављене студије заснивају се на дозиметријским параметрима спроведене радиотерапије (које је могуће врло прецизно квантификовати), те анализи могућности њихове оптимизације (у циљу апликовања терапијске дозе на тумор и поштеде ризичних органских структура).

Стандардни прагови радиотолеранције за поједине органске структуре и вјероватноћа појаве терапијских компликација прецизније су дефинисани тек у последњих 10-ак године (захваљујући напретку информационе и РТ технологије), на основу волуметријских параметара дистрибуције дозе зрачења (Квантек (*QUANTEC*) препоруке), а након тога (само) корелирани са клиничким искуствима стеченим примјеном радиотерапије у медицини током протеклих 100-тињак године [28]. Како у контексту превенције и спречавања компликација лијечења радиотерапијом до данас још нису дефинисани прецизни параметри дистрибуције дозе зрачења за поједине органе (укључујући и органске структуре срца), сматра се да не постоји минимални праг дозе испод којег ризик за појаву компликација не постоји, због чега је пожељно да волумена срца укључен у геометрију зрачних снопова и вриједност апликоване дозе буду што је могуће мањи. Због тога студије које анализирају примјену различитих техника зрачења у корелацији са параметрима дистрибуције дозе апликоване на тумор и ризичне органе имају пуно оправдање.

Одговарајућом научно методолошком анализом дефинисаних хипотеза ова студија може да понуди неколико врло прецизних одговора на постојеће дилеме везне за радиотерапију

дојке ДИБХ техником, који ће бити упоредиви са до сада објављеним подацима и директно утицати на протоколисање и стандардизацију институционалне клиничке праксе:

а. У већини центара дојка се након поштедне операције зрачи са два тангенцијална РТ снопа (са клиновима или сегментима), а у ИМЦ РТ центру (и још неким центрима) се користи геометрија зрачења са пољима са сегментима, у циљу оптимизације дозе апликоване на болесну дојку, комбинује и са примјеном додатног директног зрачног снопа. Како ни у једној објављеној референци није анализиран допринос дозе преко директног РТ снопа на ризичне органе (срце, ипсилатерапно плуће) ова студија је у прилици да покаже оригиналне резултате. Такође је у могућности да се покажу и оригинални резултате у поређењу са техником са клиновима.

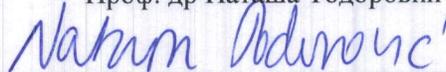
б. У већини студија се анализира дистрибуција дозе у односу на структуре срца и ипсилатералног плућног крила, док готово ни у једној референци, у оквиру спровођења ДИБХ технике зрачења, није анализиран утицај геометрије зрачних снопова на параметре дистрибуције дозе у односу на контралатерално плуће и дојку. Како је у образложењу теме докторске дисертације планирано спровођење и наведених анализа, ова студија ће дати оригиналне резултате.

Кандидат Дражан Јарош, мастер физичар, испуњава услове за одобрење теме докторске тезе у складу са прописима. Предложена тема „Радиотерапија карцинома лијеве дојке у дубоком удисају након поштедне операције: редукација дозе на органе од ризика“ је актуелна, недовољно истражена и занимљива са научног и практичног клиничког аспекта. Чланови Комисије упућују позитивну оцјену Наставно-научном већу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци са приједлогом да се тема прихвати и одобри даља израда докторске дисертације.

Датум: 22.09.2020.

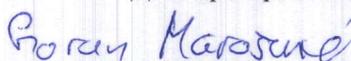
Предсједник комисије

Проф. др Наташа Годоровић



Члан 1

Доц. др Горан Марошевић



Члан 2

Проф. др Оливера Клисурић

