

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.04.2019. godine, broj 9700/03-AT, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uporedna analiza doznih parametara u planiranju radikalne brahiterapije karcinoma grlića materice standardnom radiografijom i magnetnom rezonancom“

kandidata dr Aleksandar Tomaševića, zaposlenog u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Vesna Plešinac Karapandžić, a komentor Prof. dr Zorica Milošević.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Marina Nikitović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Suzana Stojanović Rundić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Aljoša Mandić, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Aleksandar Tomaševića napisana je na ukupno 86 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, metodologija, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 16 tabela, 7 grafikona i 16 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je opisan terapijski pristup u lečenju uznapredovalog stadijuma karcinoma grlića materice, sa apostrofiranjem uloge brahiterapije. Detaljno se navode etiološki i patofiziološki

mehanizmi kancerogeneze, oblici kliničke, kao i simptomatološke i dijagnostičke imidžing prezentacije tumora. Na adekvatan način je u potpunosti opisan radioterapijski pristup u lečenju, sa posebnim osvrtom na savremene tehnike transkutane zračne terapije, njihove međusobne razlike i klinički značaj.

Takođe su detaljno obrađeni razvoj, vrste i tehnike savremene brahiterapije u lečenju uznapređovalog karcinoma grlića materice. Jasno su objašnjene razlike između 2D radiografski baziranog, i 3D magnetnom rezonancom (MR) baziranog brahiterapijskog planiranja, sa aspekta radiobiologije i radijacione fizike. Navedeni su i definisani svi dozno-volumni parametri koji se prate u toku dva načina brahiterapijskog planiranja, kao i njihov klinički uticaj na tumorsku regresiju i razvoj postiradijacionih sekvela.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od poređenja dozno-volumnih parametara za organe od rizika (mokraćna bešika, rektum, sigmoidni kolon, tanko crevo) i ciljne volumene, u toku dva načina brahiterapijskog planiranja, 2D radiografski i 3D MR baziranog. Praćen je i uticaj anatomske varijacije bešike i rektuma na registrovana dozna opterećenja. Takođe, kao cilj rada je definisano i ispitivanje razlike u vrednostima dozno-volumnih parametara između neoptimizovanog i optimizovanog 3D MR plana.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj studiji koja je sprovedena u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, uz jasno definisane kriterijume za uključanje u studiju, kao i kriterijume za isključenje iz studije. Detaljno je opisana procedura radiografske i MR verifikacije brahiterapijskih aplikacija, korišćenih za dva načina planiranja, kao i proces optimizacije 3D MR plana. Jasno su opisani dozno-volumni parametri za organe od rizika i ciljne volumene koji će biti praćeni, kao i metode statističke analize koje su korišćene u studiji. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 146 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Poređenjem doznih opterećenja na bešici i rektumu, registrovanih u toku 2D radiografski baziranog i 3D MR baziranog brahiterapijskog planiranja, nađena je statistički značajna razlika između 2D B_{max} doze i 3D doza $D_{0.1ccm}$ ($p=2.27 \cdot 10^{-9}$) i D_{1ccm} ($p=2.53 \cdot 10^{-5}$), a bez statistički značajne razlike sa 3D dozom D_{2ccm} ($p=0.07$) za bešiku, odnosno između 2D R_{max} i svih 3D doza za rektum: $D_{0.1ccm}$ ($p=3.24 \cdot 10^{-7}$), D_{1ccm} ($p=1.18 \cdot 10^{-7}$) i D_{2ccm} ($p=0.0001$), uz prisutnu slabu, pozitivnu korelaciju između 2D i 3D doza.

Ispitivanjem uticaja anatomskih varijacija bešike i rektuma na registrovana 2D (B_{max} , R_{max}) i 3D ($D_{0.1ccm}$, D_{1ccm} , D_{2ccm}) dozna opterećenja, nađena je srednja vrednost volumena bešike zabeleženih u toku brahiterapijskih aplikacija od 59.24 ± 31.13 ccm, bez pokazane statistički značajne korelacije između volumena bešike i registrovanih doznih opterećenja u toku oba načina planiranja. Podelom pacijentkinja u dve grupe, sa simetričnom i asimetričnom pozicijom rektuma u odnosu na aplikatorski sistem, statistički značajna razlika između 2D i 3D rektalnih doza se održava, izuzev u grupi pacijentkinja sa simetričnom pozicijom rektuma između R_{max} i D_{2ccm} doze ($p=0.47$), uz istovremeno pojačanje pozitivne, statistički značajne korelacije ($\rho=0.66$, $p=3 \cdot 10^{-5}$).

Posmatranjem dozno-volumnih parametara za ciljne volumene, srednja vrednost inicijalnog tumorskog volumena je iznosila 49.9 ± 33.3 ccm (min 11.3ccm, max 124.2ccm), uz pokazanu jaku negativnu korelaciju ($\rho=-0.77$) između inicijalnog volumena tumora i HR-CTV D_{90} doze (kao najrelevantnijeg pokazatelja adekvatne pokrivenosti tumora brahiterapijskom dozom) prilikom prve BRT frakcije. Primenom analize ROC krive potvrđen je diskriminativni uticaj inicijalnog volumena tumora na postizanje preporučene vrednosti HR-CTV D_{90} doze (HR-CTV $D_{90} \geq 100\%$), uz definisanje "cut-off" vrednosti inicijalnog volumena tumora od 47.87ccm ($p=7.57 \cdot 10^{-6}$, senzitivnost 89.4%, specifičnost 90.9%). Podelom pacijentkinja na dve grupe prema dobijenoj "cut-off" vrednosti inicijalnog volumena tumora, pokazana je statistički značajna razlika između grupa, za ukupne EQD2 HR-CTV D_{90} ($p=6.93 \cdot 10^{-7}$) i HR-CTV D_{98} ($p=8.99 \cdot 10^{-5}$) doze za ciljne volumene.

Primenom optimizacije 3D MR baziranog brahiterapijskog plana, u grupi pacijentkinja kod kojih je inicijalnim 3D planom postignuta u literaturi preporučena EQD2 HR-CTV D_{90} doza ≥ 90 Gy, pokazana je statistički značajna redukcija D_{2ccm} doznih opterećenja za sve organe od

rizika između optimizovanog i neoptimizovanog plana: bešika ($p=4.77 \cdot 10^{-7}$), rektum ($p=4.77 \cdot 10^{-7}$), sigmoidni kolon ($p=4.30 \cdot 10^{-5}$), tanko crevo ($p=4.29 \cdot 10^{-5}$), uz istovremeno održavanje dozno-volumnih parametara za sve ciljne volumene u okviru preporučenih vrednosti.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U radioterapijskim centrima u Srbiji, 3D MR bazirana brahiterapija još uvek se ne nalazi u svakodnevnoj kliničkoj praksi, najpre zbog velike vremenske i tehničke zahtevnosti same intervencije, ali i neophodne obučenosti kako sa lekarskog, tako i sa fizičarskog aspekta procedure.

U okviru ovog istraživanja pokazana statistički značajna razlika između 2D doznih opterećenja na bešici i rektumu u tačkama B_{max} i R_{max} , i registrovanih 3D doznih opterećenja za bešiku u volumenima 0.1ccm i 1ccm, a za rektum u svim 3D volumenima (0.1ccm, 1ccm i 2ccm), je u saglasnosti sa do sprovedenim svetskim istraživanjima (Tan i sar., 2010, Kirisits i sar., 2005, Patil i sar., 2011). Navedeni rezultati takođe upućuju i da se realne pozicije najugroženijih regija bešike i rektuma ne nalaze u 2D pretpostavljenim B_{max} i R_{max} tačkama, što je u korelaciji sa in vivo dozimetrijom potvrđenom pozicijom najugroženijih 2ccm volumena bešike 1.73 ± 0.98 cm kranijalno, 0.59 ± 0.65 cm posteriorno, i 0.02 ± 0.89 cm udesno u odnosu na B_{max} tačku (Mazzeron i sar., 2015). Pokazana korelacija i odsustvo statistički značajne razlike između 2D doznog i 3D 2ccm doznog opterećenja na rektumu u grupi pacijentkinja sa simetričnom pozicijom rektuma, saglasno je sa do sada sprovedenim istraživanjima koja zaključuju da dozna opterećenja na bešici i rektumu, dobijena prilikom 2D brahiterapijskog planiranja, mogu korelirati sa 3D registrovanom dozom u 2ccm, samo u uslovima idealne anatomske pozicije ovih organa (Wachter i sar., 2003, den Bergh i sar., 1998).

Pokazana jaka negativna korelacija između inicijalnog volumena tumora i postignute HR-CTV D_{90} doze u toku prve aplikacije, ali i uticaj veličine tumora na postizanje preporučene ukupne EQD2 doze na ciljnim volumenima a samim tim i na lokalnu kontrolu bolesti, sa ROC analizom definisanom „cut-off“ vrednošću inicijalnog volumena tumora od 47.87ccm, je u veoma uskoj korelaciji sa savremenim istraživanjima kojima je definisana veličina tumora grlića od 5cm kao granična u postizanju adekvatne pokrivenosti ciljnih volumena terapijskom dozom (Dimopolous i sar. 2009, Mazon i sar. 2016, Harmon i sar. 2016, Ohno

i sar. 2017). Takođe, jasno pokazana vrednost optimizacije 3D brahiterapijskog plana u grupi pacijentkinja sa tumorom manjeg volumena, i vrednosti postignutih dozno-volumnih parametara optimizovanog plana, kako za organe od rizika, tako i za ciljna tkiva, su skoro podudarni sa rezultatima dobijenim u okviru multicentrične RetroEmbrace kohortne studije (Strudza i sar. 2016, Fokdal i sar. 2016).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

*Aleksandar Tomašević, Vesna Plešinac Karapandžić, Suzana Stojanović Rundić, Sandra Vučković, Petar Milinković, Dušica Gavrilović, Dragoslava Marjanović, Dragana Stanić, Mirjana Miković, Predrag Petrašinović. **3D MRI based evaluation of the 2D brachytherapy planning in patients with advanced cervical cancer: an analysis of the delivered dose.** JBUON, in press: vol 24, no. 5 issue.*

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Uporedna analiza doznih parametara u planiranju radikalne brahiterapije karcinoma grlića materice standardnom radiografijom i magnetnom rezonancom**“ dr Aleksandar Tomaševića, predstavlja originalni naučni doprinos u istraživanju kliničkog značaja i prednosti 3D MR bazirane brahiterapije, u odnosu na do sada korišćenu 2D radiografski baziranu brahiterapiju, u lečenju uznapredovalih stadijuma karcinoma grlića materice. Predstavljeni rezultati istraživanja upućuju da jasna vizuelizacija samog tumorskog tkiva, ali i zida svih organa od rizika, kao i precizan uvid u distribuciju brahiterapijske doze oko radioaktivnog izvora u toku 3D MR bazirane brahiterapije, omogućuju realnu procenu pokrivenosti ciljnih volumena terapijskom dozom i doznih opterećenja na organima od rizika. Uz opciju optimizacije 3D brahiterapijskog plana, stiču se uslovi za preciznu individualizaciju dozne distribucije prema anatomskim karakteristikama i karakteristikama tumorskog tkiva kod svakog pacijenta, što vodi u smanjenje učestalosti i gradusa postiradijacionih komplikacija uz postizanje bolje lokalne kontrole bolesti.

Pokazan uticaj inicijalnog volumena tumora na postizanje preporučenih EQD2 doza na ciljnim volumenima, kao i mogućnost značajnog smanjenja doznih opterećenja na organima od rizika kroz proces optimizacije plana, u grupi pacijentkinja sa manjim tumorskim

volumenom, nameće potrebu za promenom sadašnjeg brahiterapijskog protokola, te sprovođenja brahiterapije kao „boost-a“, nakon završene kompletne transkutane zračne terapije i postignute maksimalne moguće redukcije tumorskog volumena u trenutku prve brahiterapijske aplikacije.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Aleksandar Tomaševića, i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 06.05.2019.

Članovi Komisije:

Prof. dr Marina Nikitović

Doc. dr Suzana Stojanović Rundić

Prof. dr Aljoša Mandić

Mentor:

Prof. dr Vesna Plešinac Karapandžić

Komentor:

Prof. dr Zorica Milošević
