

НАЗИВ ФАКУЛТЕТА Медицински факултет Нови Сад

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ	
1. Датум и орган који је именовео комисију	29.01.2020. год. Наставно-научно веће Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду
2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:	<p>Проф. др сци.мед. др Вук Секулић, редовни професор, Хирургија-урологија, 2018. год., Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду</p> <p>Проф. др сци.мед. др Сања Стојановић, редовни професор, Радиологија, 15.10.2009. год., Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду</p> <p>Доц. др сци.мед. др Горан Марошевић, доцент, Онкологија и радиотерапија, 18.07.2016. год., Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, република Српска, БиХ.</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ	
1. Име, име једног родитеља, презиме:	Ката (Милош) Дабић-Станковић
2. Датум рођења, општина, држава:	18.04.1963.год., Српски Итебеј, Житиште, Србија
3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив	Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Медицина – магистратура, доктор медицине
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија	2016.год. , Докторске академске студије, Клиничка медицина
5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:	Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Онкологија – радиотерапија, Компликације изазване на ректуму и мокраћној бешици после радиолошке терапије гинеколошких карцинома - корелација са терапијском дозом, 06.06.1996.год.
6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:	Онкологија - Радиотерапија

III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Утицај дозе и фракционирања у интерстицијалној брахитерапији на исход лечења код пацијената са локализованим карциномом простате

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација кандидата **Прим.Мр сци.мед. др Кате Дабић-Станковић** под називом: **Утицај дозе и фракционирања у интерстицијалној брахитерапији на исход лечења код пацијената са локализованим карциномом простате** написана је на укупно 119 страница (главни текст, насловна страница, кључна документацијска информација, списак коришћених скраћеница и симбола, захвалница и садржај). Главни текст дисертације је дат у 9 поглавља (1. Увод – 7 страница; 2. Врсте специфичног онколошког лечења карцинома простате – 24 странице; 3. Циљ истраживања – 1 страница; 4. Материјал и методе – 24 странице; 5. Резултати – 10 страница; 6. Дискусија -18 страница; 7. Закључак – 2 странице; 8. Литература (156 литературана навода) – 10 страница; 9. Прилози (9 прилога) – 11 страница. Дисертација је писана ћиричним писмом у фонту *TimesNewRoman* 12, са проредом 1,5, а поглављу Литература са проредом 1,15. У главном тексту дисертација садржи: 40 слика, 20 табела и 5 једначина, а у Прилогу садржи 2 слике, 5 табела и 2 упитника.

Докторска дисертација **Прим.Мр сци.мед. др Кате Дабић-Станковић** је систематична, написана је разумљивим стилем и у складу је са захтевима за писање и објављивање ове врсте научних публикација.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов: Докторске дисертације је јасно и прецизно формулисана и у складу је са садржајем истраживања.

Увод: Кандидат је дао кратак преглед општих сазнања везаних за карцином простате (анатомију простате, епидемиологију, пато-хистологију, савремену дијагностику и имџинг карцинома простате, стажирање и градирање код карцинома простате са посебним освртом на локализовану болест). У посебном поглављу **Врсте специфичног онколошког лечења карцинома простате**, кандидат детаљно приказује различите модалитете лечења, почевши од радиотерапије (транскутане и брахитерапије), хирургије, хормонске терапије и активног праћења. У овом поглављу свеобухватно су приказане технике брахитерапије као и компаративни резултати најчешће примењиваних модалитета лечења локализованог карцинома простате различитих ризика (локална контрола, укупно преживљавање и токсичност). Ово поглавље је конципирано тако да јасно укаже на сврсисходност и актуелност спроведеног истраживања.

Комисија сматра да је наслов рада прецизан и јасно формулисана, а у уводу је свеобухватно приказана проблематика којом се истраживање бави.

Циљ истраживања: јасно је дефинисан тако да омогућава доношење конкретних закључака везаних за локалну контролу болести, дужину преживљавања и токсичност примењене терапије, код пацијената са локализованим СаР средњег и високог ризика лечених интерстицијалном брахитерапијом високим брзинама дозе. Добијени резултати пореде се са резултатима који су добијени другим методама фракционирања (подаци који су приказани у литератури) да би се одредила оптимална укупна доза зрачења и њено фракционирање у брахитерапији локализованог карцинома простате, а у складу са основним хипотезама које су јасно формулисана и научно су оправдана.

Комисија сматра да су циљеви и хипотезе истраживања јасно и прецизно формулисани

Материјал и методе: структуриране су и написане су у складу са принципима научно-истраживачког рада. Истраживање је одобрено од стране Етичког комитета свих укључених институција (Етички комитет Опште болнице Медицински систем Београд и Етички одбор Медицинског факултета у Новом Саду). Истраживање је проспективно (укључени пацијенти)-ретроспективно (подаци истраживања других аутора). Исход лечења је јасно дефинисан. Пацијенти су праћени просечно 5 година (2-9 година) у редовним интервалима, а успех терапије је одређиван на основу вредности нивоа PSA, објективне процене стања

пацијента и субјективног исказа лечених пацијената. Успех терапије дефинисан је на основу Феникс критеријума (постерапијског нивоа PSA) и објективне процене стања пацијента. Јасно и детаљно је дат опис коришћених статистичких метода и модела. Све примењене методе у истраживању одговарају постављеним циљевима и у складу су са хипотезама.

Комисија сматра да је избор пацијената и методолошки приступ, као и избор примењених аналитичких метода одговарајући, да су изабране статистичке метода обраде података, као и прорачуни засновани на утврђеним вредностима у потпуности адекватни и примерени истраживачком задатку, што обезбеђује добијање поузданих резултата у складу са постављеним циљевима истраживања.

Резултати: структурирани су и написани су у складу са принципима научно-истраживачког рада и подељени су у осам (8) целина. Резултати су представљени прегледно и систематично у виду табела и графика/слика. Свака целина одговара постављеним циљевима, јасна је и омогућује даљу интерпретацију.

Комисија сматра да су резултати приказани систематично и прегледно, логичним редоследом, свеобухватни су и јасно интерпретирани.

Дискусија: је структурирана у шест (6) целина, систематична је и разумљива. Написана је у складу са правилима српског језика уз адекватну употребу стручних термина, израза и скраћеница пореклом из енглеског и латинског језика. Добијени резултати тумачени су критички и аргументовано. Вршено је поређење са резултатима других релевантних истраживања у области. У дискусији су покривени сви битни аспекти истраживања, што је омогућило доношење научно заснованих закључака. Нелогичности у Дискусији резултата нису уочене. Кандидат је показао изузетан степен познавања обрађене проблематике, критички приступ у тумачењу сопствених резултата, као и адекватан одабир савремене литературе из области свог истраживања, па и шире.

Комисија сматра да је дискусија добијених резултата исцрпна, научно утемељена и уверљива, а начин на који је написана указује на добро познавање проучаване проблематике.

Закључак: је структуриран и приказан је концизно и јасно, а у складу је са постављеним циљевима истраживања. Све полазне хипотезе су потврђене (1. Биохемијска контрола болести и дужина преживљавања пацијената са локализованим карциномом простате лечених интерстицијалном брахитерапијом великом брзинама дозе је значајно боља у односу на резултате добијене применом других метода лечења; 2. Тежина постирадијационих компликација (урогениталне и гастроинтестиналне) код лечених пацијената је мања у односу на резултате других метода; 3. Ниво PSA, као параметар за праћење ефикасности терапије, је статистички значајно мањи код испитиваних пацијената након примене брахитерапије високим брзинама дозе и у корелацији је са укупно примењеном дозом зрачења и начином њеног фракционирања). Резултати овог истраживања су применљиви и у научном смислу и у свакодневној клиничкој пракси, а истовремено указују на могућност спровођења даљих истраживања у области, чиме је њихов значај и већи.

Комисија сматра да су закључци логично изведени из резултата истраживања, јасно су формулисани и прегледно приказани, сагласно постављеним циљевима и хипотезама.

Литература: Приказане референце су адекватно одабране, значајне и савремене. У потпуности обухватају проблематику докторске дисертације. Референце су цитиране у складу са Ванкуверским правилима цитирања и захтевима Медицинског факултета Нови Сад.

Комисија сматра да су литературни наводи актуелни и адекватно одабрани.

Прилог: Прилог се састоји од девет (9) независних целина, које су директно повезане са поглављем Материјал и методе, чиме је омогућен увид у све релевантне параметре везане за пацијенте, начин лечења и добијене резултате. У Прилогу дати подаци омогућују понављање независне анализе (статистичке и моделовања) по свим релевантним параметрима везаним за лечење пацијената са локализованим

карциномом простате, на начин који је приказан у овом истраживању.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

- Acimovic M, **Dabic-Stankovic K**, Pejdic T, Dzamic Z, Rafailovic D, Hadzi-Djokic J. Preoperative Gleason score, percent of positive prostate biopsies and PSA in predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy. J BUON 2013;18(4):954–60. (M23)
- **Dabić-Stanković K**, Rajković K, Aćimović M, Milošević N, Stanković J. A Quantitative Analysis of Two-Dimensional Manually Segmented Transrectal Ultrasound Axial Images in Planning of High Dose Rate Brachytherapy for Prostate Cancer, Vojnosanit.Preg. 2017;74(5):420–7. (M23)
- Arsenijevic T, **Dabic–Stanković K**, Acimovic M, Radosevic–Jelic Lj, Radiotherapy in prostate cancer, Prostate Cancer – Diagnostic and Therapeutic Advances, Ed. P. Spiess, pp.169–94. InTech 2011, Rijeka, Croatia. (M14).
- **Dabić-Stanković K**, Stanković J, Stanić M, Mesto i uloga brahiterapije u lečenju malignih tumora, Acta medica Semendrica 2014;27(1):23. (M64)
- **Dabić-Stanković K**, Aćimović M, Stanković J, Mojsilović Z, Vučković S, Stanić M, Intersticijalna brahiterapija karcinoma prostate – prva iskustva, XLVII Kancerološka nedelja-Kancerološka sekcija SLD, Beograd. Zbornik radova 2010, str.29. (M64)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу резултата лечења (биохемијска контрола болести, укупно преживљавање и врста и учесталост појаве касних компликација) код пацијената са локализованим СаР лечених интерстицијалном HDR–BT, укупном терапијском дозом у опсегу 30–57 Gy донети су следећи закључци:

- У периоду праћења од 2–9 година (средње 5 година) локална контрола болести (биохемијска контрола) постигнута је у 100% односно 95,8% лечених пацијената ниског и виших ризика од релапса болести (обједињено средњи и високи ризик), респективно. У односу на остале методе специфичног онколошког лечења као што су радикална простатектомија, транскутана радиотерапија и LDR–BT, остварен резултат лечења значајно је бољи, а компарабилан је са HDR–BT спроведеном другим дозама и режимима фракционирања (подаци из литературе).
- Преживљавање пацијената лечених интерстицијалном HDR–BT у периоду праћења од 5 година (опсег 2–9 година) је 100% у групи са ниским односно 96,4% у групи пацијената са вишим ризиком и компарабилно је са другим модалитетима специфичног онколошког лечења (радикална простатектомија, транскутана радиотерапија и LDR–BT; подаци из литературе).
- Укупна тежина и учесталост раних и касних постирадијационих компликација (урогениталне и гастроинтестиналне) код пацијената лечених интерстицијалном HDR–BT, која је индивидуализована и фракционирана на овај начин, значајно су мање у односу на компликације код осталих метода лечења (подаци из литературе), осим касних компликација на делу простатичне и булбарне уретре, где је степен касних компликација компарабилан са компликацијама код других модалитета специфичног онколошког лечења. Могућност санирања ових компликација је искоришћена, па лечени пацијенти нису оценили квалитет живота после спроведене терапије значајно лошијим, али ни бољим него пре терапије.
- Пост терапијски ниво PSA као биохемијски маркер указује на успешност спроведене интерстицијалне HDR–BT и даје могућност предвиђања тока болести (релапс, дужина преживљавања са и без знакова болести). У групи пацијената са ниским ризиком,

<p>моделовани/очекивани најнижи пост терапијски ниво PSA (PSA nadir) био је 0,04 ng/ml и нижи је него код пацијента са вишим ризиком код којих је терапија била успешна (остварена биохемијска контрола; PSA = 0,25 ng/ml).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ На основу примењених брахитерапијских и радиобиолошких параметара (укупна терапијска доза, фракционирање дозе, индекс прекривања и радиобиолошка осетљивост тумора и здравог ткива на дејство високих доза зрачења) за моделовани пост терапијски ниво PSA израчуната је оптимална укупна терапијска доза зрачења за нискоризичну групу пацијената 47–48 Gy, а за групу пацијената са вишим ризиком око 51 Gy, подељена у 4 независне фракције са паузом од 2–3 недеље између појединачних фракција. Иако су резултати моделовања ипак прелиминарни, моделованеоптималне терапијске дозе и начин њиховог фракционирања би требало да обезбеде биохемијску контролу болести код више од 95% пацијената са локализованим СаР свих ризика у периоду праћења од 10 година. ○ Код пацијената са локализованим СаР ниског ризика, да би се ниво касних постирадијационих компликација на уретри смањило, неопходно би било прилагодити да доза коју прима уретра буде мања од 115% укупне терапијске дозе зрачења (или смањити укупну терапијску дозу зрачења за 15%; или обезбедити да индекс прекривања простате не буде знатно већи од 1). У случају пацијената са вишим ризицима, оваква прилагођавања терапијских параметара нису могућа. ○ Избор дозе и примењени начин фракционирања у интерстицијалној HDR–BT директно су обезбедили добре резултате лечења, а у поређењу са другим радиотерапијским модалитетима и значајно боље (медицина заснована на доказима). ○ Интерстицијална HDR–BT представља ефикасан и безбедан вид лечења локализованог СаР свих ризика. Њене предности у односу на LDR-BT се огледају у ширем индикационом подручју, могућности фракционирања и оптимизације дозе у свакој појединачној апликацији као и постизању супериорнијих резултата код пацијената са локализованим СаР средњег и високог ризика.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Резултати истраживања су приказани прегледно. Дискусија резултата је систематична и прецизна, критичка и логична, и у складу је са ставовима који су доступни у литератури. Закључци истраживања су јасни и применљиви, а директно произилазе из приказаних резултата. Интерпретацијом добијених резултата и извођењем закључака, кандидат је показао изузетно познавање проблематике која је обрађена у докторској тези.

Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме

Докторска дисертација је написана у складу са Пријавом теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Докторска дисертација садржи све битне елементе.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Брахитерапија представља ефикасну и широко примењивану методу лечења код пацијената са локализованим карциномом простате. Када је реч о брахитерапији високим брзинама дозе, као једином модалитету лечења код локализованог карцинома простате средњег и високог ризика, осим општих препорука, још увек не постоји коначан консензус о величини укупне дозе зрачења и њеном фракционирању.

<p>У овом истраживању, применом индивидуализованог приступа избора дозе и фракционирања, <u>постигнути су изузетно добри резултати лечења</u> (међу најбољим приказаним у доступној литератури) у смислу локалне контроле болести, укупног преживљавања, релативно прихватљиве токсичности и задовољавајућег квалитета живота лечених пацијената, у току 5-то годишњег праћења. На основу позитивних резултата лечења, <u>извршено је моделовање терапијских параметара</u> (терапијска доза, степен покривања мете терапијском дозом, пост терапијски ниво PSA) у функцији ризика за поновну појаву болести, коришћењем неуронских мрежа са већим бројем нивоа одлучивања (вештачка интелигенција). На основу тога <u>одређене су и препоручене укупне дозе зрачења и фракционирање у брахитерапији високим брзинама дозе за различите ризике локализованог карцинома простате</u>, чијом би се применом осигурали добри/очекивани резултати лечења. Истовремено дате су и смернице за будуће спровођење даљих истраживања (трајала) у овој области.</p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p><i>Комисија није уочила недостатке у докторској дисертацији тако да не постоји утицај на приказане резултате истраживања који би умањили њену вредност.</i></p>
<p>X ПРЕДЛОГ:</p> <p>На основу укупне оцене дисертације, Комисија предлаже:</p>
<p>○ <i>Наставно-научном већу Медицинског факултета Нови Сад и Сенату Универзитета у Новом Саду, да се докторска дисертација под насловом „Утицај дозе и фракционирања у интерстицијалној брахитерапији на исход лечења код пацијената са локализованим карциномом простате“ кандидата Прим. мр сци.мед. др Кате Дабић-Станковић, <u>прихвати и кандидату одобри одбрана.</u></i></p>

датум: 03.03.2020. год.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. др сци.мед. др Вук Секулић, Председник Комисије

Проф. др сци.мед. др Сања Стојановић, члан Комисије

Доц. др сци.мед. др Горан Марошевић, члан Комисије

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.

ИЗВЕШТАЈ СЕ ПОДНОСИ У 10 ПРИМЕРАКА

(два извештаја са оригиналним потписима)

КАНДИДАТ ЈЕ ОБАВЕЗАН ДА ДОСТАВИ ИЗВЕШТАЈ И У ЕЛЕКТОРНСКОЈ ФОРМИ

У PDF формату на ЦД-у

НАПОМЕНА: Уз извештаје студенти морају да предају и попуњен образац бр. 7 у два примерка и на ЦД-у у PDF формату