

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У НОВОМ САДУ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ
-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију</p> <p>24.11.2017. године, Наставно-научно веће медицинског факултета Универзитета у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са знаком 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> <p>1. Проф. др Рајко Јовић, редовни професор, ужа научна област оториноларингологија, избор у звање 21.05.2008. год., Катедра за оториноларингологију, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Клиника за оториноларингологију Медицински факултет Нови Сад</p> <p>2. Проф. др Весна Плешинац Карапанџић, ванредни професор, ужа научна област радиологија онкологија, избор у звање 09.05.2017, Катедра за радиологију, Медицински факултет Универзитета у Београду, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд</p> <p>3. Проф. др Томислав Петровић, редовни професор, ужа научна област хирургија, избор у звање 13.04.2017, Катедра за хирургију, Медицински факултет у Новом Саду, Клиника за оперативну онкологију, Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Мирослав, Миле, Латиновић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 10.04.1975. Кикинда, Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив</p>

<p>Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, специјалиста радиолог, субспецијалиста онколог</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија</p> <p>2016. година, студијски програм Клиничка медицина</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:</p> <p>Медицински факултет, Улога психостабилизатора у лечењу тензионих главобоља, неурофизиологија, 2006. године</p>
<p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:</p> <p>Неурофизиологија</p>
<p>III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:</p> <p>Конвенционални, конформални и фузионисани модалитет планирања радиотерапије планоцелуларног карцинома главе и врата</p>
<p>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:</p> <p>Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.</p> <p>Докторска дисертација је прегледно написана на 186 страница. Садржи све потребне делове научног рада који су подељени у 13 поглавља (увод, хипотезе, циљеви, материјали и методе истраживања, резултати, дискусија, закључци, два прилога, сажети, литература и списак скраћеница). Дисертација садржи 34 слике, 27 графикона, 36 табела, 2 прилога и 229 литературних навода.</p>
<p>V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:</p> <p>Наслов докторске дисертације је добро и прецизно формиран, у складу са садржајем истраживања.</p> <p>Увод докторске дисертације даје податке о анатомској и функционалној повезаности структура главе и врата у обављању говора, дисања и гутања. Управо заједничке анатомско-функционалне карактеристике горњег респираторног тракта и дигестивног тракта, као и њихово укрштање, чине ову регију специфичном како физиолошки тако и патолошки. Истакнут је проблем лечења планоцелуларног карцинома ове регије као и неопходност мултидисциплинарног приступа и усавршавања нових техника лечења. Разматрана је етиологија настанка планоцелуларног карцинома ове регије, а сагледана и етиолошка улога неких вирусних инфекција, пре свега хуманог папилома вируса која је данас у порасту.</p> <p>Пружени су јасни епидемиолошки подаци, са различитом учесталošћу обољевања између полова али и различитих региона света. Такође се јасно може уочити</p>

хистолошка доминантност планоцелуларног карцинома у регији главе и врата. Посебна пажња је усмерена на претерапијској дијагностичкој обради онколошког пацијента, одређивању стадијума болести планоцелуларног карцинома главе и врата од које свакако зависе даљи модалитети онколошког лечења. Наведена је улога и индикације за онколошко лечење применом хирургије, радиотерапије и хемиотерапије. Коментарисан је и редослед онколошког приступа у лечењу, на основу литературних података и најновијих научних препорука, као и њихово комбиновање. Указано је који су патохистолошки параметри важни за даљи онколошки пут лечења као и прогнозу болести. Акцент је стављен и на регионални лимфонодални статус како у лечењу тако и у даљем праћењу онколошког болесника.

Свака анатомска регија главе и врата је посебно издвојена са свим својим специфичностима и посебностима планоцелуларног карцинома саме регије. Пружен је приказ досадашњих истраживања и најновијих закључака у лечењу планоцелуларног карцинома главе и врата. Посебно су истакнуте карактеристике појединих техника зрачне терапије, начина фракционисања, предности новијих техника планирања али и могућих компликација зрачења регије главе и врата. Истакнута је важност увођења нових техника планирања зрачне терапије са обзиром на специфичност анатомско-функционалну у овој регији као и близину самог тумора и здравих органа од ризика која у овој регији некада износи само неколико милиметара.

Комисија сматра да је увод написан јасно и да пружа детаљан преглед постојећих научних и литературних података који су релевантни за тему докторске дисертације. Указано је на научни проблем као и на детаље посебно етиолошке природе који нису до краја разјашњени. Постављен је циљ и неопходност трагања за новијим техникама примене зрачне терапије региона главе и врата. Дефинисано је подручје истраживања и прецизно су објашњени разлози због којих је предузето истраживање.

Циљеви истраживања су били вишеструки. Први циљ је био утврђивање поузданости испоручене туморске зрачне дозе применом магнетно резонатног имицинга у планирању 3-Д конформалне радиотерапије код пацијената оболелих од планоцелуларног карцинома главе и врата и доказивање предности ове технике у односу на планирање 3-Д конформалне радиотерапије само на основу компјутеризоване томографије.

Други циљ је био утврђивање изодозне дистрибуције и аранжмана односно расподеле зрачних снопова на циљни волумен мете туморског ткива применом магнетно резонатног имицинга у планирању 3-Д конформалне радиотерапије код особа оболелих од планоцелуларног карцинома главе и врата у односу на планирање 3-Д конформалне радиотерапије само на основу компјутеризоване томографије.

Трећи циљ је био одређивање оптерећености ризичних органа и сагледавање појаве акутних локорегионалних компликација код пацијената са планоцелуларним карциномом главе и врата поредећи магнетно резонатну фузију у планирању 3-Д конформалне радиотерапије насупрот досадашњем 2-Д конвенционалном систему планирања радиотерапије и 3-Д планирању само на основу компјутеризоване

томографије.

Комисија сматра да су циљеви прецизно дефинисани. У складу са циљевима истраживања, радне хипотезе су јасно дефинисане и имају научно оправдање. Циљеви истраживања и хипотезе су реално постављени и омогућавају доношење конкретних закључака.

Материјал и методе садрже критеријуме за укључивање испитаника у студију и искључивање из студије. Проспективном студијом испитивања значаја фузије у планирању конформалне радиотерапије је укључено укупно 90 пацијената са патохистолошки верификованим планоцелуларним карциномом регије главе и врата. Болесници су подељени у три групе према врстама примењене технике зрачне терапије.

Код прве групе болесника (група 2-Д) је у даљем току лечења спровођена конвенционална радиотерапија, планирана само на основу рентген симулатора са најчешће два супротна паралелна поља. Конвенционални модалитет планирања радиотерапије је примењен код одмакле локорегионалне болести са метастазама на врату преко 3 цм.

Друга група болесника (група 3-Д) је зрачну терапију примала у облику 3-Д конформалне радиотерапије планиране само на основу компјутеризоване томографије и то код болесника без метастаза на врату или уколико су оне биле мање од 3 цм једнострано или са обе стране врата.

Код треће групе (група 3-Д+МРИ) пацијената је примењена 3-Д конформална радиотерапија која је планирана преклапањем слика, односно фузијом магнетно резонтног имицинга са претходно начињеном компјутеризованом томографијом на ЦТ симулатору.

Све групе болесника су зрачене на линеарном акцелератору са фотонима енергије 6 МВ. Апликоване су зрачне туморске дозе од ТД 60 Гу до 74 Гу са дневном дозом од 2 Гу током пет дана седмично, зависно од технике зрачења, стадијума болести, ТНМ класификације као и примене других модалитета онколошког лечења према НЦЦН препорукама.

Прва фаза истраживања је посвећена испитивању и прикупљању пацијената, њиховој селекцији у односу на технику зрачења. Друга фаза је обухватала радње неопходне за припрему зрачне терапије као што су позиционирање, фиксација, симулација односно обрада пацијената. Трећа фаза је обухватала делинеацију циљних волумена код конформалних техника и планирање самог зрачног третмана. Четврта фаза је обухватала сам зрачни третман на апарату.

Комисија сматра да су изабране методе адекватне, да одговарају постављеним циљевима истраживања и да омогућавају добијање научних резултата.

Резултати су подељени у целине и обухватају анализу добијених података из историје болести пацијената, патохистолошког налаза, клиничког налаза, извештаја лекара специјалиста и онколошког мултидисциплинарног тима, ТНМ стажирања болести, зрачног картона пацијента као и на основу упитника за праћење акутних компликација током примене радиотерапије различитим техникама.

Такође су у резултатима приказани однос оперисаних и неоперисаних болесника који су зрачени, примена неoadјувантне полихемиотерапије, као и однос конкомитантне хемиордиотерапије. Детаљно су обрађени резултати акутних компликација у односу на примењену технику зрачења, просечно време јављања компликација, просечна запремина озраченог волумена мете као и покривеност планираног зрачног волумена. Анализирана је и максимална туморска зрачна доза, просечно испоручена вредност туморске зрачне дозе на органе од ризика у односу на примењену технику радиотерапије.

Комисија сматра да су резултати истраживања научно значајни, прегледно приказани у више целина, представљени табеларно и графички. произилазе из коришћене методологије и адекватно примењених метода статистичке обраде података.

Дискусија објективно анализира добијене и приказане резултате. Дискусија је развијена кроз шест мањих подцелина. Прве три целине тумаче добијене резултате истраживања у односу на опште познате податке везане за планоцелуларни карцином главе и врата, улогу ХПВ инфекције у настанку и могућим механизмима развоја планоцелуларног карцинома као и анализу резултата у односу на стадијум болести и ТНМ класификацију.

Друге три целине разматрају улогу системске терапије по свим карактеристикама апликовања код болесника са планоцелуларним карциномом главе и врата, затим детаљно анализирају компликације зрачне терапије поредећи их са доступним савременим литературним подацима. На крају је сагледана и анализирана специфичност појединих техника планирања зрачне терапије, предлажу се нови приступи лечења куративних и палијативних зрачних третмана и дају препоруке за будућа истраживања с обзиром на нови етиолошки тренд настанка планоцелуларног карцинома главе и врата.

Комисија сматра да је дискусија јасно написана. Прецизно су истакнуте сличности и разлике резултата добијених у дисертацији и резултата из литературе.

Закључци су прецизно, јасно и логично формулисани као и прегледно приказани.

Комисија сматра да закључци произилазе из постављених циљева, примењене методологије и резултата истраживања.

Литература је савремена, адекватно одабрана и у потпуно одговара предмету истраживања. Број литературних навода је вишеструк и бројан.

Комисија сматра да је литература актуелна, адекватно цитирана и у складу са темом дисертације.

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

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

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ICI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01. јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. **Latinović M**, Mitrić-Ašković M, Ivanov O, Novaković M, Ličina J. Oral complications in irradiated head and neck cancer patients - 3D conformal radiotherapy planning vs 3D conformal radiotherapy planning with magnetic resonance fusion. Srp Arh Celok Lek. 2017; 145(5-6): 247-253.
2. Jeremić B, Casas F, Dubinsky P, Gomez-Caamano A, Čihorić N, Videtić G et **Latinović M**. Combined modality therapy in Stage IIIA-non small cell lung cancer: clarity or confusion despite the highest level of evidence? J radiat Rep. 2017; 58(3): 267-272. M23

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Закључци су представљени у 9 тачака, на основу добијених резултата и у складу са циљевима истраживања:

1. Број оболелих од планоцелуларног карцинома главе и врата је данас у порасту, уз трендове нових епидемиолошких чинилаца, тако да изналажење новијих модалитета лечења има велики значај.
2. Радиотерапија планоцелуларног карцинома главе и врата представља радикалну а често и једину куративну методу лечења, а код оперисаних и високо ризичних болесника неопходан саставни чинилац свеукупног онколошког лечења.
3. Савремена апаратура и компјутеризовани системи за планирање, спровођење и контролу зрачења свакако повољно утичу на резултате лечења болесника са планоцелуларним карциномом главе и врата.
4. Резултати у оквиру овог истраживања показали су да је примена фузионисане конформалне, 3-Д технике зрачне терапије са магнетно резонантним имицингом доминантнија и прецизнија метода у односу на конвенционални третман и планирање само на основу компјутеризоване томографије.

Предности су бројне:

- учесталост акутних компликација код фузионисане технике је значајно мања у односу на поређене технике планирања радиотерапије
 - хомогенија је расподела туморске зрачне дозе на циљни волумен и боља покривеност мете
 - просечно испоручена зрачна туморска доза на мету је виша
 - мањи је циљни волумен и запремина озраченог ткива
 - прецизност гађања туморске мете самим тим је подигнута на виши ниво
- постоји могућност боље контроле и поштеде околног здравог ткива уз испоруку виших куративних зрачних туморских доза

5. У фузионисаној техници огледа се оптимални режим планирања радиотерапије код оболелих од планоцелуларног карцинома регије главе и врата уз могућности прецизнијег планирања зрачне терапије, могућност ескалације радиотерапијске куративне дозе и последично свакако боље локорегионалне контроле болести.

6. Постоји статистички значајност разлике у оптерећењу ризичних органа и смањење акутних локорегионалних компликација код пацијената са планоцелуларним карциномом главе и врата поредећи магнетно резонатну фузију у планирању 3-Д конформалне радиотерапије насупрот досадашњем 2-Д конвенционалном систему планирања радиотерапије и 3-Д планирању само на основу компјутеризоване томографије.

7. На основу претходних закључака можемо рећи да куративне радиотерапијске третмане и код одмаклог стадијума болести треба усмеравати ка конформалним техникама планирања, док конвенционални режими зрачне терапије и данас своје место имају у домену палијативног лечења код карцинома главе и врата.

8. Акутне компликације у току радиотерапије карцинома главе и врата испитиваних болесника крећу се око 65%. Ове компликације у већини случајева нису биле разлог прекидања зрачних третмана, а применом симптоматског лечења су ефикасно смањене и ублажене.

9. Будућа испитивања требало би усмерити на анализу учешћа ХПВ инфекције код карцинома главе и врата која је на нашим просторима инсуфицијентна, а с обзиром на пораст учешћа ове здружене патологије и сагледавања могућности превенције.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Кандидат је у потпуности обавио истраживање које је било предвиђено планом у пријави теме докторске дисертације. Резултати су јасно, прецизно и систематично приказани. Табеле, графикони и слике, уз пратећи текст, доприносе прегледности и лакшем схватању описаних резултата. Тумачење резултата је логично, прегледно и детаљно, уз поређење других истраживања из ове области.

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 образложењем наведеним у пријави теме.
2. Да ли дисертација садржи све битне елементе Докторска дисертација садржи све елементе научно-истраживачког рада на основу којих би се истраживање могло поновити и проверити.
3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци Учесталост обољевања од планоцелуларног карцинома главе и врата је данас у порасту. Данас је запажен нови епидемиолошки тренд и све већи утицај пре свега ХПВ, тако да изналажење новијих модалитета лечења има велики значај. Како зрачна терапија код планоцелуларног карцинома представља радикалну, често и једину куративну методу лечења изналажење новијих и прецизнијих техника радиотерапије је данас веома битно. Резултати ове дисертације су показали да је примена фузионисаних техника конформалне радиотерапије са магнетно резонатним имицингом прецизнија метода када знамо да у регији главе и врата туморска мета и органи од ризика су некада удаљени на само неколико милиметара. Фузионисаном техником смо у могућности потпуно персонализовати терапију сваком пацијенту уз ескалацију зрачне туморске дозе. Могућност радиотерапијских компликација код фузионисаног третмана је свакако нижа, а из свега наведеног се може извести закључак да куративне терапијске третмане треба усмеравати ка фузионисаним техникама лечења радиотерапијом.
4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања У докторској дисертацији нисмо уочили недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.
X ПРЕДЛОГ:
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже да се докторска дисертација под насловом **“Конвенционални, конформални и фузионисани модалитет планирања радиотерапије планоцелуларног карцинома главе и врата”** прихвати, а кандидату др Мирославу Латиновићу одобри одбрана.

датум: 19.01.2018.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

председник: Проф. др Рајко Јовић

члан: Проф. др Весна Плешинац Карапанџић

члан: Проф. др Томислав Петровић

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