

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Подобност теме и кандидата Слободана Милутиновића, маг. инж. ел. и рач., за израду докторске дисертације

Одлуком Наставно-научног већа Електротехничког факултета Универзитета у Београду бр. 5010/14-1 од 23.10.2020. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену подобности теме и кандидата Слободана Милутиновића, маг. инж. ел. и рач., за израду докторске дисертације и научне заснованости теме **"Мултивеличинске Монте Карло симулације у фотонској радиотерапији поспешеној металним наночестицама"** (*"Multiscale Monte Carlo Simulations in Metal Nanoparticle Enhanced Photon Radiotherapy"*).

На основу материјала приложеног уз Захтев кандидата, Комисија подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Подаци о кандидату

1.1. Биографски подаци

Слободан Милутиновић је рођен 4.3.1989. године у Новом Пазару. Основну школу "Стана Бачанин" у Лешку завршио је 2004. године, а Математичку гимназију у Београду 2008. године, одбраном матурског рада "Каналисање високо енергетских протона кроз једнослојну угљеничну наноцев типа (11,9)" израђеном у Институту за нуклеарне науке "Винча" под менторством др Срђана Петровића. Исте године, на основу награда освојених на државним такмичењима из физике без полагања пријемног испита уписао је Електротехнички факултет Универзитета у Београду. На смеру Биомедицински и еколошки инжењеринг одсека за Физичку електронику октобра 2012. године одбранио је дипломски рад под називом "Спонтани губитак симетрије у стандардном моделу", под менторством проф. др Предрага Осмокровића. Просечна оцена којом је завршио основне студије је 9,18. Након дипломирања, компанија Siemens d.o.o. Београд у сарадњи са Електротехничким факултетом доделила му је диплому Siemens Prize за најбољег дипломираног студента на смеру Биомедицински и еколошки инжењеринг. Мастер академске студије на Електротехничком факултету у Београду, студијски програм Електротехника и рачунарство, модул Биомедицинско и еколошко инжењерство, уписао је 2012. године. Фебруара 2014. године је завршио мастер академске студије, са просечном оценом 10,00 и одбрањеним завршним радом на тему "Недеструктивно одређивање просторне расподеле активности у стандардним контејнерима са радиоактивним отпадом" израђеном у Нуклеарним објектима Србије, под менторством проф. др Предрага Осмокровића, а у сарадњи са мр Миодрагом Милошевићем, руководиоцем Сектора за развој и примену нуклеарних технологија.

Од 26.12.2013. године запослен је у Институту за нуклеарне науке "Винча". У звање истраживач приправник је изабран 27.10.2017. године. Од јула 2016. до октобра 2016. године био је ангажован на Институту Михајло Пупин као члан C++ тима који је радио на развоју SCADA система. Од 1.4.2019. ангажован је као сарадник у настави на Технолошко-

металуршком факултету Универзитета у Београду, на предметима Техничка физика 1 и Техничка физика 2. Од 14.8.2019. ангажован је на међународном пројекту DARWIN: Dark Matter WIMP Search With Liquid Xenon, као члан Радне групе I: Симулације и студије осетљивости.

1.2. Стечено научноистраживачко искуство

Слободан Милутиновић је докторске академске студије на модулу Нуклеарна, медицинска и еколошка техника Електротехничког факултета у Београду уписао 2014. године. Током докторских студија, успешно је завршио све обавезе и положио све испите са просечном оценом 9,80.

У току студирања на академским докторским студијама успешно је положио следеће испите:

Редни број	Шифра	Назив предмета	Оцена	ЕСПБ
1.	13Д061ИЗНЕ	Извори и заштита од нискофреквентних електромагнетних поља	10 (десет)	9
2.	13Д061МЈНЗ	Мерење јонизујућег и нејонизујућег зрачења	9 (девет)	9
3.	13Д061РЕКЕ	Радијациона и електромагнетна компатибилност електротехничких компоненти и уређаја	10 (десет)	9
4.	13Д061ДЗЗО	Дозиметрија, заштита од зрачења и нуклеарни отпад	10 (десет)	9
5.	13Д061НСРН	Нумеричка симулација радијационих и нуклеарних процеса	10 (десет)	9
6.	13Д061ОПНФ	Одабрана поглавља из нуклеарне физике	9 (девет)	9
7.	13Д061МНМЕ	Мерне методе у нуклеарној, медицинској и еколошкој техници	10 (десет)	9
8.	13Д091УНР	Увод у научни рад	10 (десет)	6
9.	13Д061КФФП	Комплексни феномени у физици плазме	10 (десет)	9
10.	13Д061БСП	Биомедицински сензори и претварачи	10 (десет)	9

Такође, испунио је и планом студија предвиђене научно истраживачке обавезе:

1. Научно стручни рад (3 ЕСПБ бода)
2. Студијски истраживачки рад I (15 ЕСПБ бодова)
3. Студијски истраживачки рад II (15 ЕСПБ бодова)

Рад на истраживачким пројектима:

1. Испитивање и верификација метода за мултидисциплинарне форензичке анализе у функцији непролиферације оружја за масовно уништење (26.12.2013. – 31.12.2019.)
2. DARWIN: Dark Matter WIMP Search With Liquid Xenon (14.8.2019. – данас)
3. Физика изван Стандардног модела на неколајдерским и колајдерским експериментима (1.1.2020. – данас)

Од 1.4.2019. кандидат је узео и учешће у наставном раду на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, кроз реализацију рачунских и лабораторијских вежби из предмета Техничка физика 1 и Техничка физика 2.

У наставку је дат списак научних радова кандидата.

Категорија M21 (Рад у врхунском међународном часопису):

Agostini F., Ahmed Maouloud S.E.M., Althueser L., Amaro F., Antunović B., Aprile E., Baudis L., Baur D., Biondi Y., Bismark A., Breur P.A., Brown A., Bruno G., Budnik R., Capelli C., Cardoso J., Cichon D., Clark M., Colijn A.P., Cuenca-García J.J., Cussonneau J.P., Decowski M.P., Depoian A., Dierle J., Di Gangi P., Di Giovanni A., Diglio S., dos Santos J.M.F., Drexlin

G., Eitel K., Engel R., Ferella A.D., Fischer H., Galloway M., Gao F., Girard F., Glück F., Grandi L., Gröble R., Gumbsheimer R., Hansmann-Menzemer S., Jörg F., Khundzakishvili G., Kopec A., Kuger F., Krauss L.M., Landsman H., Lang R.F., Lindemann S., Lindner M., Lopes J.A.M., Loya Villalpando A., Macolino C., Manfredini A., Marrodán Undagoitia T., Masbou J., Masson E., Meinhardt P., **Milutinović S.**, Molinario A., Monteiro C.M.B., Murra M., Oberlack U.G., Pandurović M., Peres R., Pienaar J., Pierre M., Pizzella V., Qin J., Ramírez García D., Reichard S., Rupp N., Sanchez-Lucas P., Sartorelli G., Schulte D., Schumann M., Scotto Lavina L., Selvi M., Silva M., Simgen H., Steidl M., Terliuk A., Therreau C., Thers D., Thieme K., Trotta R., Tunnell C.D., Valerius K., Volta G., Vorkapic D., Weinheimer C., Wittweg C., Wolf J., Zopounidis J.P., Zuber K., *Sensitivity of the DARWIN observatory to the neutrinoless double beta decay of ^{136}Xe* , Eur. Phys. J. C, Vol 80, No 9, 2020, pp. 808, doi.org/10.1140/epjc/s10052-020-8196-z

Категорија M22 (Рад у истакнутом међународном часопису):

Milutinović S., Vujisić M., *Simulation-Based Correction of Dose Enhancement Factor Values in Photon Brachytherapy with Metal Nanoparticle Targeting*, Nuclear Science and Techniques, 2020 (Прихваћен за објављивање 17.9.2020)

Категорија M33 (Саопштење са међународног скупа штампано у целини):

Vujović M., **Milutinović S.**, Vujisić M., *Simulation-based Comparison of Energy Deposition Pathways in Neutron-Irradiated TiO_2 Memristors*, Proceedings of the 4th International Conference on Electrical, Electronic and Computing Engineering, Kladovo 2017, pp. NT12.5.1-5, ISBN: 978-86-7466-692-0

Milutinović S., Jeremić F., Mišić M., Vujisić M., Marinković P., *Platform Dependent Efficiency Of a Monte Carlo Code for Tissue Neutron Dose Assessment*, Proceedings of the RAD Conference, Niš 2016, pp. 21-25, doi: 10.21175/RadProc.2016.06

Дана 26.10.2020. године Слободан Милутиновић је успешно одбранио тему докторске дисертације на усменој одбрани у присуству Комисије: др Оливера Цирај Бјелац, редовни професор, Електротехнички факултет у Београду (председница Комисије), др Јелена Станковић Петровић, научни сарадник, Институт за нуклеарне науке "Винча", др Марија Рашајски, редовни професор, Електротехнички факултет у Београду, др Јован Цветић, редовни професор, Електротехнички факултет у Београду.

1.3. Оцена подобности кандидата за рад на предложеној теми

На основу резултата остварених у досадашњем раду, као и на основу усмене одбране теме докторске дисертације, Комисија је стекла позитиван утисак о способности кандидата за самосталан и оригиналан научноистраживачки рад. Кандидат је добро упознат са тренутним стањем у истраживачкој области којој припада предложена тема, има прецизно профилисан смер у ком ће ићи његова истраживања током рада на дисертацији, као и јасно дефинисане циљеве у погледу доприноса и применљивости резултата до којих ће доћи. Узимајући у обзир све наведено, став Комисије је да Слободан Милутиновић задовољава све услове да приступи раду на предложеној докторској дисертацији.

2. Предмет и циљ истраживања

Предмет истраживања предложене докторске дисертације, осмишљене са идејом да се допринесе развоју ефикаснијих антитуморских терапија, су мултивеличинске Монте Карло симулације физичких процеса интеракције зрачења са ткивом и наночестицама, као и на

њима засноване нумеричке методе за анализу радиосензибилизације тумора металним наночестицама у фотонској радиотерапији.

Кроз многобројна истраживања о утицају јонизујућег зрачења на човека и развој многобројних модалитета лечења, терапија зрачењем се устоличава као једна од основних метода за лечење малигних тумора. Данас, самосталну или комбиновану са другим терапијским методама, терапију зрачењем прими преко 50% онколошких пацијената, при чему овај вид терапије чини само око 5% укупних трошкова у лечењу тумора [1,2]. Иако терапију зрачењем карактерише знатно боља стопа излечења од других видова терапије тумора, онколошка примена радиотерапије је ограничена могућом штетом коју јонизујуће зрачење наноси здравом околном ткиву. Континуирани развој технологија и процедура у радиотерапији доводи до повољнијег терапеутског односа, дефинисаног као однос вероватноће контроле тумора и вероватноће оштећења здравог ткива [3].

Током последње две деценије интензивно се истражује употреба металних наночестица као селективног радиосензибилизатора у фотонској радиотерапији. Структура, величина и облик наночестица дају им јединствена физичка и хемијска својства, која одређују и њихово понашање у биолошкој средини. [4] Металне наночестице, а посебно наночестице злата, сребра и платине, исказују знатну биокompatibilност. Површинском модификацијом и функционализацијом наночестица могуће је утицати на специфичност њиховог везивања за циљане структуре, као што је ткиво тумора. Захваљујући већем атомском броју и густини, металне наночестице апсорбују више X или гама зрака него ткиво које их окружује. Када се уведу селективно у циљану запремину, што може да буде и унутарћелијска структура попут једра, металне наночестице доводе до повећања енергије предате локално, посредством краткодметног секундарног зрачења произведеног примарним фотонима. На овај начин, усмеравањем депоноване енергије на жељену структуру (нпр. ћелију тумора, њено јдро или молекул ДНК) и заштитом околних здравих ћелија од нежељених радијационих ефеката, побољшава се терапеутски однос радиотерапије.

In-vitro и *in-vivo* истраживања која потврђују делотворност радиосензибилизације металним наночестицама [5,6] указују да, поред физичке, битну улогу у процесу радиосензибилизације имају хемијска и биолошка компонента [7,8]. Механизми који одликују сваку од ових компоненти, међутим, остају недовољно расветљени и предмет су актуелних истраживања. За успешно увођење радиосензибилизације металним наночестицама у клиничку праксу, потребно је стећи прецизнији увид у све релевантне механизме, почевши од физичких појава у основи овог процеса.

Значајно место у мултидисциплинарним преклиничким истраживањима везаним за радиотерапију поспешену наночестицама имају дозиметријски прорачуни засновани на Монте Карло симулацијама транспорта зрачења кроз ткива. Монте Карло студије превасходно за циљ имају прорачун *фактора повећања дозе*, који се дефинише као однос апсорбоване дозе у посматраној запремини са и без наночестица. Вредност фактора повећања квантитативно изражава могућност испоручивања веће апсорбоване дозе тумору циљаним увођењем металних наночестица. Ови прорачуни генерално могу да се сврстају у две групе. Код прве групе симулација, тумор са уведеним наночестицама моделује се као хомогена смеша ткива и метала [9,10], са уделима који одражавају концентрацију уведених металних наночестица. У другој врсти прорачуна, металне наночестице се моделују као засебне целине (најчешће наносфере) расподељене унутар запремине тумора [11-13]. С обзиром да не узимају у обзир чињеницу да се део енергије зрачења депонује у самим наночестицама, симулације са хомогеном репрезентацијом прецењују фактор повећања дозе. Приступ са дискретном представом наночестица може у великој мери да превазиђе овај проблем, али је његова примена ограничена на геометрије милиметарских и

субмилиметарских димензија, што је мање од величине многих тумора. Наиме, како димензије релевантних унутарћелијских структура и уведених наночестица намећу потребу за микрометарском и нанометарском резолуцијом прорачунате расподеле апсорбоване дозе, сложеност физичких модела којим се описује транспорт зрачења на нанометарској скали чини време извршавања Монте Карло симулација на макроскопском нивоу неприхватљиво дугим, и поред оптимизоване употребе компјутерских ресурса.

Осим израчунавања фактора повећања дозе, скорије преклиничке Монте Карло студије усмерене су на одређивање образаца депоновања енергије зрачења, кроз прорачун микродозиметријских величина попут расподела специфичне и линијске енергије, или кроз нанодозиметријске прорачуне који обезбеђују детаљне информације о интеракцијама [14-17]. Извесна неслагања резултата радиобиолошких експеримената са предвиђањима заснованим на дозиметријским прорачунима [18,19] наводе на потребу за развојем нових симулационих модела високе верности за прорачун дозиметријских величина у разним терапијским сценаријима. Они би требало да одражавају природу и структуру физичких процеса (јонизација, деекситација емисијом Ожеових електрона, флуоресценција, закочно зрачење ...) који претходе хемијским и биолошким механизмима радиосензибилизације (повећана производња слободних радикала, регулација животног циклуса ћелије, регулација ефекта посматрача, индуковање апоптозе ...), као и да укажу на који начин и у којој мери карактеристике физичких процеса условљавају хемијске и биолошке механизме. У Монте Карло студијама које се спроводе у циљу разумевања механизма радиосензибилизације и квантификовања повезаности дозе и терапијског одговора, препозната је потреба за применом мултивеличинског дозиметријског концепта, који обухвата прорачуне дозе на различитим скалама (макро-, микро- и/или нано-скали) [16].

Први циљ предложене докторске дисертације је да се развију мултивеличинске симулационе методе за прорачун дозиметријских величина на различитим просторним скалама, које ће одражавати утицај различитих карактера путања примарног и секундарног зрачења у фотонској радиотерапији. Циљ који се надовезује на претходни јесте развој нумеричких метода за испитивање и квантификовање разлика Монте Карло симулација са хомогенизованом и структурираном геометријском репрезентацијом регије од интереса код прорачуна фактора повећања дозе у фотонској радиотерапији поспешеној металним наночестицама.

Развој ових метода омогућиће да се истражи утицај типа и карактера физичких процеса депоновања енергије зрачења на расподелу укупне дозе предате ткивима, као и на потоње фазе радиосензибилизације тумора металним наночестицама (хемијску и биолошку). Развијени алати и методе допринеће идентификовању оптималних особина металних наночестица и примењених фотонских поља са становишта повећања терапеутског односа и повољног исхода радиотерапије. Додатни значај ових метода огледа се у могућности креирања библиотеке корекционих фактора, којим се квантификује апсорпција зрачења унутар наночестица и помоћу којих се врши поправка вредности фактора повећања дозе прорачунатих симулацијама са хомогенизованом репрезентацијом, за широк спектар параметара који се односе на особине и расподелу металних наночестица и услове излагања зрачењу. Формирана база корекционих фактора ће при будућим проценама доприноса увођења наночестица повећању дозе предате тумору замењивати рачунарски захтевне Монте Карло симулације са структурираном репрезентацијом наночестица, што ће довести до уштеде рачунарских ресурса и учинити преклиничка испитивања за специфичне терапијске сценарије ефикаснијим.

Референце:

- [1] M. Reda, A. F. Bagley, H. Y. Zaidan, and W. Yantasee, "Augmenting the therapeutic window of radiotherapy: A perspective on molecularly targeted therapies and nanomaterials", *Radiotherapy and Oncology*, Jun. 2020, doi: [10.1016/j.radonc.2020.06.041](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.06.041).
- [2] R. Baskar, K. A. Lee, R. Yeo, and K.-W. Yeoh, "Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions", *Int J Med Sci*, vol. 9, no. 3, pp. 193–199, Feb. 2012, doi: [10.7150/ijms.3635](https://doi.org/10.7150/ijms.3635).
- [3] P. J. Tofilon and K. Camphausen, Eds., *Increasing the Therapeutic Ratio of Radiotherapy*. Cham: Springer International Publishing, 2017.
- [4] A. M. Grumezescu and A. Fica, Eds., *Nanostructures for Cancer Therapy*, 1st Edition. Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2017.
- [5] J. F. Hainfeld, D. N. Slatkin, and H. M. Smilowitz, "The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice", *Phys. Med. Biol.*, vol. 49, no. 18, pp. N309–N315, Sep. 2004, doi: [10.1088/0031-9155/49/18/N03](https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/18/N03).
- [6] R. Abdul Rashid et al., "Radiosensitization effects and ROS generation by high Z metallic nanoparticles on human colon carcinoma cell (HCT116) irradiated under 150 MeV proton beam", *OpenNano*, vol. 4, p. 100027, Jan. 2019, doi: [10.1016/j.onano.2018.100027](https://doi.org/10.1016/j.onano.2018.100027).
- [7] S. Rosa, C. Connolly, G. Schettino, K. T. Butterworth, and K. M. Prise, "Biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization", *Cancer Nanotechnol*, vol. 8, no. 1, p. 2, 2017, doi: [10.1186/s12645-017-0026-0](https://doi.org/10.1186/s12645-017-0026-0).
- [8] D. Howard, S. Sebastian, Q. V.-C. Le, B. Thierry, and I. Kempson, "Chemical Mechanisms of Nanoparticle Radiosensitization and Radioprotection: A Review of Structure-Function Relationships Influencing Reactive Oxygen Species", *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 2, Art. no. 2, Jan. 2020, doi: [10.3390/ijms21020579](https://doi.org/10.3390/ijms21020579).
- [9] E. Amato, A. Italiano, and S. Pergolizzi, "Gold nanoparticles as a sensitising agent in external beam radiotherapy and brachytherapy: a feasibility study through Monte Carlo simulation", *IJNT*, vol. 10, no. 12, p. 1045, 2013, doi: [10.1504/IJNT.2013.058563](https://doi.org/10.1504/IJNT.2013.058563).
- [10] E. Taha, F. Djouider, and E. Banoqitah, "Monte Carlo simulation of dose enhancement due to silver nanoparticles implantation in brain tumor brachytherapy using a digital phantom", *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 156, pp. 15–21, Mar. 2019, doi: [10.1016/j.radphyschem.2018.10.027](https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2018.10.027).
- [11] M. K. K. Leung, J. C. L. Chow, B. D. Chithrani, M. J. G. Lee, B. Oms, and D. A. Jaffray, "Irradiation of gold nanoparticles by x-rays: Monte Carlo simulation of dose enhancements and the spatial properties of the secondary electrons production", *Medical Physics*, vol. 38, no. 2, pp. 624–631, Feb. 2011, doi: [10.1118/1.3539623](https://doi.org/10.1118/1.3539623).
- [12] C. He, J. C.L. Chow, and I Division of Engineering Science, University of Toronto, Toronto, ON, M5S 1A4 Canada, "Gold nanoparticle DNA damage in radiotherapy: A Monte Carlo study", *AIMS Bioengineering*, vol. 3, no. 3, pp. 352–361, 2016, doi: [10.3934/bioeng.2016.3.352](https://doi.org/10.3934/bioeng.2016.3.352).
- [13] B. Koger and C. Kirkby, "A method for converting dose-to-medium to dose-to- tissue in Monte Carlo studies of gold nanoparticle-enhanced radiotherapy", *Phys. Med. Biol.*, vol. 61, no. 5, pp. 2014–2024, Feb. 2016, doi: [10.1088/0031-9155/61/5/2014](https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/5/2014).
- [14] E. Lechtman, N. Chattopadhyay, Z. Cai, S. Mashouf, R. Reilly, and J. P. Pignol, "Implications on clinical scenario of gold nanoparticle radiosensitization in regards to photon energy, nanoparticle size, concentration and location", *Phys. Med. Biol.*, vol. 56, no. 15, pp. 4631–4647, Jul. 2011, doi: [10.1088/0031-9155/56/15/001](https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/15/001).
- [15] S. Zein, Z. Francis, G. Montarou, F. Chandez, M. S. Kane, and A. Chevrolier, "Microdosimetry in 3D realistic mitochondria phantoms: Geant4 Monte Carlo tracking of 250keV photons in phantoms reconstructed from microscopic images", *Phys Med*, vol. 42, pp. 7–12, Oct. 2017, doi: [10.1016/j.ejmp.2017.08.005](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.08.005).
- [16] W. B. Li, W. Hofmann, and W. Friedland, "Microdosimetry and nanodosimetry for internal emitters", *Radiation Measurements*, vol. 115, pp. 29–42, Aug. 2018, doi: [10.1016/j.radmeas.2018.05.013](https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2018.05.013).
- [17] M. Dos Santos, R. Delorme, R. Salmon, and Y. Prezado, "Minibeam radiation therapy: A micro- and nano-dosimetry Monte Carlo study", *Med Phys*, vol. 47, no. 3, pp. 1379–1390, Mar. 2020, doi: [10.1002/mp.14009](https://doi.org/10.1002/mp.14009).
- [18] K. T. Butterworth, S. J. McMahon, F. J. Currell, and K. M. Prise, "Physical basis and biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization", *Nanoscale*, vol. 4, no. 16, pp. 4830–4838, Aug. 2012, doi: [10.1039/c2nr31227a](https://doi.org/10.1039/c2nr31227a).
- [19] D. Peukert, I. Kempson, M. Douglass, and E. Bezak, "Metallic nanoparticle radiosensitisation of ion radiotherapy: A review", *Phys Med*, vol. 47, pp. 121–128, Mar. 2018, doi: [10.1016/j.ejmp.2018.03.004](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.03.004).

3. Полазне хипотезе

Истраживачки рад у оквиру докторске дисертације поћи ће од следећих хипотеза:

- Селективном применом металних наночестица у фотонској радиотерапији може да се модификује расподела апсорбоване дозе у тумору и околном ткиву, чиме се омогућава побољшање терапеутског индекса.
- У циљу разумевања (карактеризације) биолошког одговора изазваног јонизујућим зрачењем неопходно је да се процене вредности дозиметријских величина различитих скала (макро, микро и нано дозиметрија), због чега постоји потреба за мултивеличинским приступом у анализи транспорта зрачења.
- Монте Карло симулације транспорта зрачења кроз средину могу да превазиђу ограничења експерименталне и аналитичке дозиметрије у достизању верније процене дозе са микрометарском и нанометарском резолуцијом, на молекуларном и унутарћелијском нивоу, захваљујући чему се може доћи и до прецизнијих прорачуна дозе на надћелијској скали тумора и околних здравих ткива.
- Варијацијом широког спектра параметара који одређују геометријску представу структура изложених зрачењу и физичке моделе транспорта примарног и секундарног зрачења у Монте Карло симулацијама, могуће је одредити оптималан скуп особина металних наночестица и услова озрачивања у терапији фотонским зрачењем, у погледу преноса енергије упадног снопа на тумор и околна ткива.

4. Научне методе истраживања

У оквиру израде докторске дисертације биће коришћене следеће методе:

- Теоријска анализа физичких интеракција које карактеришу транспорт јонизујућег зрачења, релеватног за истраживање, кроз материју.
- Развој геометријских модела структура изложених снопу зрачења.
- Усаглашавање параметара физичких модела транспорта јонизујућег зрачења са потребама мултивеличинских дозиметријских симулација и прорачуна.
- Дизајн, конструисање и спровођење нумеричких експеримената коришћењем Монте Карло техника прилагођених специфичним проблемима у домену анализе фотонске радиотерапије поспешене металним наночестица.
- Анализа резултата добијених варијацијом параметара нумеричких експеримената који се односе на особине наночестица, дистрибуцију наночестица у регији од интереса и карактеристике радиотерапијског третмана.
- Верификација развијених нумеричких метода за прорачун дозиметријских величина на случајевима претходно публикованих нумеричких експеримената, кроз проверу слагања резултата.
- Верификација развијених нумеричких метода успостављањем корелације између резултата нових прорачуна и одступања резултата радиобиолошких експеримената од предвиђања заснованих на ранијим дозиметријским прорачунима публикованим у скорашњој литератури.

5. Очекиван научни допринос

У оквиру предложене докторске дисертације очекују се следећи научни доприноси:

- Развој мултивеличинских Монте Карло симулационих модела високе верности, прилагодљивих специфичним проблемима анализе радијационих ефеката у сложеним материјалним структурама.

- Примена развијених мултивеличинских модела у прорачунима микродозиметријских и нанодозиметријских величина на надћелијском и субћелијском нивоу, значајних у процени релативне биолошке ефикасности радиотерапијског третмана.
- Развој и примена методе за процену утицаја састава, облика, величине, концентрације и расподеле наночестица, као и карактеристика фотонског поља зрачења, на дозу предату тумору и околном ткиву током фотонске радиотерапије поспешене наночестицама.
- Развој и примена нумеричких метода за утврђивање корекционих фактора у прорачунима фактора повећања дозе, којим се квантификује апсорпција секундарног зрачења унутар наночестица, што је појава занемарена симулацијама са хомогенизованом репрезентацијом регије испуњене наночестицама.
- Могућност поузданијег предвиђања успешности радиосензибилизације тумора металним наночестицама у разним терапијским сценаријима, ослањањем на прецизније прорачуне расподеле депоноване енергије зрачења, добијене помоћу развијених нумеричких метода.

Очекује се да ће кључни резултати предложене дисертације бити публиковани у међународним часописима.

6. План истраживања и структура рада

Истраживања везана за израду докторске дисертације спровестиће се кроз неколико фаза:

- Дефинисање теме докторске дисертације у оквиру примена Монте Карло метода за анализу проблема у области радиолошке онкологије.
- Преглед литературе о физичким основама терапије зрачењем, дозиметријским прорачунима у радиотерапији (са акцентом на микро- и нанодозиметријским прорачунима), механизмима радиосензибилизације металним наночестицама и методама за квантификовање ефеката њиховог увођења.
- Евалуација доступних Монте Карло пакета за транспорт зрачења који могу да одговоре на захтеве истраживања планираних у оквиру дисертације и сагледавање њихових домета.
- Развој оригиналних мултивеличинских Монте Карло симулационих модела за прорачун дозе применом напредних рачунарских алата и програмерских техника.
- Развој вишефазне методе на бази мултивеличинских симулација која ће омогућити детаљну анализу утицаја увођења наночестица у регију од интереса на расподелу дозе у тумору и околном ткиву код фотонске терапије зрачењем.
- Дизајн и спровођење нумеричких експеримената у циљу испитивања и квантификовања разлика Монте Карло симулација са хомогенизованом и структурираном геометријском репрезентацијом регије од интереса код прорачуна фактора повећања дозе у фотонској радиотерапији поспешеној металним наночестицама.
- Систематизација и анализа резултата нумеричких експеримената.
- Верификација развијених нумеричких решења.
- Обука кандидата за писање научних публикација.
- Приказ најважнијих резултата и закључака истраживања кроз научне публикације.
- Израда докторске дисертације.

7. Закључак и предлог

На основу приложене документације и увида у досадашњи научно-истраживачки рад кандидата Слободана Милутиновића, маг. инж. ел. и рач., Комисија је закључила да кандидат испуњава све услове да приступи раду на предложеној теми докторске дисертације под насловом "Мултивеличинске Монте Карло симулације у фотонској радиотерапији поспешеној металним наночестицама".

Слободан Милутиновић је у свом досадашњем студијском и научно-истраживачком раду доказао да одлично познаје област којој припада предложена дисертација. Испољио је самосталност и креативност у решавању актуелних питања у домену Монте Карло симулација транспорта зрачења и анализе радијационих ефеката у сложеним материјалним структурама. Препознавши неистражене аспекте перспективне нове радиотерапијске технике поспешене металним наночестицама, показао је способност да још увек нерешеним проблемима приђе на оригиналан начин и понуди поуздана решења која ће дати значајан допринос приближавању ове технике клиничкој примени.

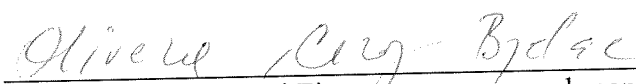
Предложена тема припада ужој научној области Нуклеарна техника и односи се на мултивеличинске Монте Карло симулације интеракције фотонског јонизујућег зрачења са материјалном средином, примењене у анализи радиосензибилизације тумора металним наночестицама. Резултати докторске дисертације омогућиће прецизније прорачуне расподеле депоноване енергије зрачења у фотонској радиотерапији поспешеној наночестицама. Такође ће допринети бољем разумевању физичких механизма радиосензибилизације, као и квантификавању утицаја апсорбоване дозе на биолошку ефикасност радиотерапијског третмана.

С обзиром на образложења и позитивне оцене наведене у овом извештају, Комисија предлаже Наставно-научном већу Електротехничког факултета Универзитета у Београду да кандидату Слободану Милутиновићу одобри израду докторске дисертације под горе наведеним насловом. За ментора израде докторске дисертације предлаже се др Милош Вујисић, ванредни професор Електротехничког факултета у Београду.

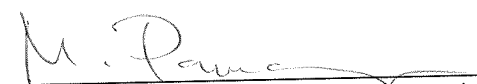
У Београду, 29.10.2020. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ


др Милош Вујисић, ванредни професор
Универзитет у Београду – Електротехнички факултет


др Оливера Цирај Бјелац, редовни професор
Универзитет у Београду – Електротехнички факултет


др Јелена Станковић Петровић, научни сарадник
Универзитет у Београду – Институт за нуклеарне науке "Винча"


др Марија Рашајски, редовни професор
Универзитет у Београду – Електротехнички факултет


др Јован Цветић, редовни професор
Универзитет у Београду – Електротехнички факултет