

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата Слободана Милутиновића, мастер инжењера електротехнике и рачунарства

Одлуком Наставно-научног већа Електротехничког факултета бр. 1799-22 од 05.12.2023. године, именовани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Слободана Милутиновића под насловом

Мултивеличинске Монте Карло симулације у фотонској радиотерапији поспешеној металним наночестицама

(Multiscale Monte Carlo simulations in metal nanoparticle enhanced photon radiotherapy)

После прегледа достављене Дисертације и других пратећих материјала и разговора са Кандидатом, Комисија је сачинила следећи

РЕФЕРАТ

1. УВОД

1.1. Хронологија одобравања и израде дисертације

Кандидат Слободан Милутиновић уписао је школске 2014/15. године докторске академске студије на Електротехничком факултету Универзитета у Београду, на модулу Нуклеарна, медицинска и еколошка техника. Кандидат је положио све испите са просечном оценом 9,80 и испунио све обавезе везане за студијски истраживачки рад предвиђене планом и програмом изабраног модула докторских академских студија на Електротехничком факултету Универзитета у Београду.

Кандидат је био у статусу мировања у школској 2018/19. години.

На основу члана 101. Статута Универзитета у Београду, члана 74. Статута Универзитета у Београду - Електротехничког факултета и захтева студента, одобрено је продужење рока за завршетак студија до истека троструког броја школских година потребних за реализацију уписаног студијског програма.

Кандидат је започео истраживачки рад у области радијационе онкологије, са посебним акцентом на Монте Карло симулацијама физичких процеса интеракције зрачења са ткивом и наночестицама, као и на нумеричким методама за анализу радиосензибилизације тумора металним наночестицама у фотонској радиотерапији, под менторством проф. др Милоша Вујисића, у улози ментора за студијски истраживачки рад.

Тему докторске дисертације, под радним насловом „Мултивеличинске Монте Карло симулације у фотонској радиотерапији поспешеној металним наночестицама”, кандидат је пријавио 14.09.2020. године.

Комисија за студије трећег степена је на седници одржаној 06.10.2020. године разматрала предлог теме за израду докторске дисертације и Наставно-научном већу Електротехничког факултета упутила предлог Комисије за оцену услова и прихватање теме докторске дисертације.

Наставно-научно веће Електротехничког факултета је на предлог Комисије за студије трећег степена, одлуком бр. 5010/14-1 од 23.10.2020. године, именовало Комисију за оцену услова и прихватање теме докторске дисертације у следећем саставу:

1. др Оливера Цирај-Бјелац, редовни професор, Универзитет у Београду - Електротехнички факултет
2. др Јелена Станковић Петровић, научни сарадник, Универзитет у Београду - Институт за нуклеарне науке „Винча“
3. др Марија Рашајски, редовни професор, Универзитет у Београду - Електротехнички факултет
4. др Јован Цветић, редовни професор, Универзитет у Београду - Електротехнички факултет

За ментора докторске дисертације предложен је др Милош Вујисић, ванредни професор Универзитета у Београду - Електротехнички факултет.

Јавна усмена одбрана предложене теме докторске дисертације кандидата одржана је 26.10.2020. године на Електротехничком факултету. На усменој одбрани били су присутни сви чланови Комисије, а кандидат је тему своје докторске дисертације изложио у виду презентације. Кандидат је успешно одговорио на сва питања постављена од стране чланова комисије, захвалио се на сугестијама и конструктивним питањима, усвојио сугестије и показао одлично владање проблематиком која је тема докторске дисертације. Узимајући у обзир све наведено, Комисија је била става да је кандидат на јавној усменој одбрани предложене теме докторске дисертације добио оцену „задовољио“.

Наставно-научно веће Електротехничког факултета је на седници одржаној 13.10.2020. године усвојило Извештај Комисије за оцену услова и прихватање теме докторске дисертације кандидата Слободана Милутиновића.

Веће научних области техничких наука Универзитета у Београду је Одлуком бр. 61206-4091/2-20 од 01.12.2020. године дало сагласност на предлог теме докторске дисертације Слободана Милутиновића, под насловом „Мултивеличинске Монте Карло симулације у фотонској радиотерапији поспешеној металним наночестицама“.

Кандидат је предао докторску дисертацију на преглед и оцену 16.11.2023. године. Комисија за студије трећег степена је на седници одржаној 28.11.2023. године потврдила испуњеност потребних услова за подношење предлога Наставно-научном већу Електротехничког факултета за формирање Комисије за преглед и оцену докторске дисертације.

Наставно-научно веће Електротехничког факултета је одлуком бр. 1799-22 од 05.12.2023. године именовало Комисију за преглед и оцену докторске дисертације у следећем саставу:

1. др Милош Вујисић, ванредни професор, Универзитет у Београду – Електротехнички факултет
2. др Слободан Петричевић, редовни професор, Универзитет у Београду – Електротехнички факултет
3. др Мила Пандуровић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду – Институт за нуклеарне науке „Винча“, Институт од националног значаја за Републику Србију

1.2. Научна област дисертације

Докторска дисертација припада широј научној области Електротехника и рачунарство и ужој научној области Нуклеарна техника за коју је матичан Електротехнички факултет. Ментор докторске дисертације је др Милош Вујисић, ванредни професор Електротехничког факултета Универзитета у Београду, који је наставник на већем броју предмета у оквиру основних, мастер и докторских академских студија, а такође и аутор бројних научних и стручних радова везаних за ужу научну област којој припада дисертација.

1.3. Биографски подаци о кандидату

Слободан М. Милутиновић рођен је 4. марта 1989. године, а своје детињство и рану младост провео је у Лешку, Косово и Метохија, Република Србија. Основну школу „Стана Бачанин“ у Лешку завршио је 2004, а Математичку гимназију у Београду 2008. године. Основне академске студије Електротехничког факултета Универзитета у Београду, одсек за Физичку електронику, смер Биомедицински и еколошки инжењеринг, завршио је 2012. са просеком 9,18 и наградом *Siemens Prize* за најбољег дипломираног студента на смеру. Мастер студије Електротехничког факултета завршио је 2014. са просеком 10,00 и завршним радом „Недеструктивно одређивање просторне расподеле активности у стандардним контејнерима са радиоактивним отпадом“, израђеним у ЈП Нуклеарни објекти Србије, Сектору за развој и примену нуклеарних технологија. Исте године уписао је докторске студије Електротехничког факултета на модулу Нуклеарна, медицинска и еколошка техника.

У Институту за нуклеарне науке „Винча“ био је запослен од 2013. до 2021. године, где је био ангажован на два пројекта: на националном пројекту технолошког развоја „Испитивање и верификација метода за мултидисциплинарне форензичке анализе у функцији непролиферације оружја за масовно уништење“ и на теми „Физика изван Стандардног модела на неколајдерским и колајдерским експериментима“. Упоредо са запослењем у Институту „Винча“, од јула до октобра 2016. године био је ангажован од стране Института Михајло Пупин као члан C++ тима који је радио на развоју SCADA система, а од марта 2019. до септембра 2020. године узео је учешће у наставном раду на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду кроз реализацију рачунских и лабораторијских вежби на предметима Техничка физика 1 и Техничка физика 2.

Радни однос на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, за обављање послова у звању асистента за ужу научну област Техничка физика, засновао је 01.04.2021. године. Ангажован је на извођењу наставе на рачунским и лабораторијским вежбама на предметима Техничка физика 1 и Техничка физика 2.

На међународном пројекту „DARWIN: Dark Matter WIMP Search With Liquid Xenon“, чији је главни циљ дизајн и конструкција ултимативног WIMP детектора са течним ксеноном, ангажован је од августа 2019. године, као члан Института „Винча“ у DARWIN колаборацији (руководилац: др Мила Пандуровић). Током 2019. године успоставио је и међународну сарадњу са Универзитетом у Фрибургу и Универзитетом у Бања Луци.

У свом научно-истраживачком раду превасходно се бави применом нумеричких метода и теорије атомске и нуклеарне физике за анализу проблема у оквиру терапије зрачењем, медицинског имицинга, примене и развоја детектора јонизујућег зрачења. Током докторских студија објавио је као коаутор седам радова у научним часописима са импакт фактором: три рада у врхунском међународном часопису (M21), два рада у истакнутом међународном часопису (M22) и два рада у међународном часопису (M23).

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација под насловом „Мултивеличинске Монте Карло симулације у фотонској радиотерапији поспешеној металним наночестицама” написана је на српском језику, ћириличним писмом. Сажетак је написан на српском и енглеском језику.

Дисертација је написана на 179 страна куцаног текста и садржи 44 слике, 14 табела и листу од 331 библиографске референце.

Текст дисертације је организован у оквиру следећих седам глава:

- 1) Увод
- 2) Фотонска радиотерапија поспешена металним наночестицама у третману рака
- 3) Монте Карло прорачуни у фотонској радиотерапији поспешеној металним наночестицама
- 4) Корекција вредности фактора повећања дозе прорачунатих симулацијама са хомогенизованом репрезентацијом
- 5) Утицај облика и унутарћелијске локализације AuНЧ на расподелу дозе у фотонској радиотерапији
- 6) Мултивеличинска Монте Карло метода за анализу утицаја металних наночестица
- 7) Закључак

Дисертација, пре Увода, садржи и стране које нису нумерисане или су нумерисане римским бројевима, а које одговарају деловима као што су:

- насловне стране на српском и енглеском језику,
- страна са подацима о ментору и члановима комисије,
- Захвалница и Посвета на српском језику,
- стране са подацима о докторској дисертацији на српском и енглеском језику и
- садржај.

Поред ових делова, на крају дисертације се налазе и додатне стране које нису нумерисане, а обухватају неопходне изјаве и то: Изјаву о ауторству, Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије рада и Изјаву о коришћењу.

2.2. Кратак приказ појединачних глава дисертације

У уводној глави дат је увид у област дисертације, дефинисани су предмет и циљ истраживања, изложени су полазне хипотезе, научни допринос и садржај дисертације.

У глави 2 сумирана су сазнања стечена током евалуације антитуморских терапија, с посебним фокусом на радиотерапијским третманима. Наведени су основни подаци о раку и антитуморским терапијама, изложен је преглед актуелног статуса терапијске примене честичног и фотонског зрачења, у оквиру ког је указано на главне покретачке мотиве и изазове у њиховој примени, и дат је осврт на статус металних наночестица (МНЧ) као обећавајућег радиосензибилизатора у фотонској радиотерапији.

У глави 3 дат је преглед литературе о дозиметријским Монте Карло (МК) испитивањима радиосензибилизујућег потенцијала МНЧ и сумирана су сазнања стечена током опсежне евалуације доступних МК кодова за транспорт зрачења, ради сагледавања њихових могућности у анализи фотонске радиотерапије поспешене металним наночестицама. Посебно детаљно је представљен софтверски алат GEANT4, који је препознат као најпогоднији за нанодозиметријске и мултивеличинске симулације.

Главе 4, 5 и 6 засноване су на оригиналним научним истраживањима кандидата. Циљеви истраживања приказаног у глави 4 били су развој и примена нумеричке МК методе 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. Реч је о нанодозиметријској методи којом се симулира транспорт зрачења у простору микрометарских димензија и која би у оквиру мултивеличинског симулационог концепта требало да омогући корекцију фактора повећања дозе за постојеће или нове резултате макроскопских симулација. Ова метода је детаљно представљена у трећем поглављу четврте главе. Вредности коефицијента корекције за три врсте МНЧ (од злата, сребра и платине) и три брахитерапијска извора (^{103}Pd , ^{125}I и ^{131}Cs) приказане су у четвртом поглављу ове главе.

Истраживањем представљеном у глави 5, које се ослања на претходно (глава 4), настављен је развој и проширена примена нанодозиметријских симулација у контексту мултивеличинског концепта. Применом развијене методе испитана је ефикасност различито обликованих или локализованих златних наночестица (AuНЧ) са аспекта енергије депоноване у циљаној запремини, уз наглашавање утицаја облика и локализације независно од других испитаних утицајних фактора (енергије примењеног моноенергетског снопа, величине и концентрације наночестица), али ипак у спречи са њима. Ова метода и испитивани параметри детаљно су представљени у трећем поглављу пете главе. Резултати студије су приказани и продискутовани у четвртом поглављу.

У глави 6 приказана је вишефазна метода на бази мултивеличинских симулација, развијена током рада на дисертацији, која омогућава детаљну анализу утицаја увођења наночестица у регију од интереса на расподелу дозе на надћелијском и унутарћелијском нивоу код фотонске радиотерапије поспешене МНЧ. Метода је представљена на примеру прорачуна расподеле дозе са нанометарском прецизношћу у једру ћелија локализованог рака коже, ради процене радиосензибилизујућег потенцијала AuНЧ искључиво путем физичких механизма. Метода је детаљно описана у трећем поглављу ове главе. У четвртом поглављу приказани су резултати истраживања са дискусијом, у оквиру које је предложена алтернативна техника корекције на несимулиран део снопа. Применом алтернативне технике, уместо технике која наменски усмерава фотоне, мултивеличинска метода се поједностављује и скраћује се време потребно за анализу.

У глави 7 изложен је закључак докторске дисертације, са прегледом доприноса целокупног истраживања.

3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Савременост и оригиналност

Рак до данас остаје један од највећих медицинских проблема. Радијациона онкологија, као грана медицине која се бави применом високоенергетског зрачења у лечењу рака, представља једну од најважнијих карика у широком спектру терапијских опција. Самостално или у комбинацији са другим терапијским методама, терапији зрачењем се подвргне око 50% онколошких пацијената, при чему се процењује да овај вид терапије учествује са само 5% у укупним трошковима за лечење рака. Фотонска радиотерапија је најзначајнији вид терапије зрачењем, са заступљеношћу од 99% у укупном броју радиотерапијских третмана којим се подвргавају онколошки пацијенти.

Превазилажење неселективности фотонског зрачења представља највећи изазов у даљем развоју система и техника за прецизну испоруку дозе путем фотонске радиотерапије. Микроскопски пресеци релевантних фотонских интеракција нису осетљиви на разлике у структури и понашању које постоје између нормалних и туморских ћелија, већ зависе само од густине и атомског састава материје са којом фотони ступају у интеракцију. На том трагу, разматра се употреба материјала који би могли да фаворизују апсорпцију фотона у тумору, те даље поспеше прецизност испоруке дозе и отклоне ограничења скопчана са неселективношћу. Као главни кандидати за ову улогу препознате су металне наночестице, сачињене од материјала велике густине и са великим уделом атома високог микроскопског пресека (тј. високе вероватноће) за фотонске интеракције. Њихова употреба као селективног радиосензибилизатора у фотонској радиотерапији се интензивно истражује током последње две деценије. У овом периоду, начињени су важни кораци на путу разумевања механизма укључених у процес радиосензибилизације МНЧ, али они ипак остају недовољно расветљени и предмет су актуелних истраживања. За успешно увођење фотонске радиотерапије поспешене МНЧ у клиничку праксу, потребно је стећи прецизнији увид у све релевантне механизме у основи радиосензибилизације, почевши од физичких појава. У оквиру анализе физичких механизма, као главни задатак издваја се истраживање утицаја циљане доставе МНЧ на поспешивање ефикасности и специфичности депоновања енергије зрачења.

Дозиметријски прорачуни засновани на МК симулацијама транспорта јонизујућег зрачења су важан чинилац текућих мултидисциплинарних преклиничких истраживања, која теже да искористе радиосензибилизујући потенцијал МНЧ и појасне механизме укључене у феномен радиосензибилизације. Они могу да узму у обзир комплексне факторе, као што су геометрија и састав третираног подручја, особине уведених наночестица, дистрибуција МНЧ у региону од интереса, спектар упадног зрачења и физичке интеракције које могу да наступе током излагања зрачењу, те да обезбеде прорачун дозиметријских величина на различитим просторним скалама. Ограничен домет закључака који следе из резултата постојећих дозиметријских студија и њихова извесна неслагања са исходима радиобиолошких експеримената указују на потребу за развојем детаљнијих симулационих модела високе верности за прорачун дозиметријских величина у различитим терапијским сценаријима. Нови симулациони модели требало би да одражавају природу и структуру интеракција јонизујућег зрачења које чине физичку фазу радиосензибилизације, што, с обзиром на величину радиосензитивних ћелијских структура и уведених МНЧ, нанодозиметријским симулацијама додељује кључну улогу. Међутим, захтевност нанодозиметријског приступа на нивоу макроскопских регија упућује на употребу мултивеличинског дозиметријског концепта, који обухвата прорачуне дозе на различитим просторним скалама. Сходно томе, први циљ дисертације био је развој мултивеличинских МК симулационих метода за прорачун дозиметријских величина значајних у процени биолошког ефекта, с посебним фокусом на нанодозиметријским симулацијама – најзначајнијем аспекту мултивеличинског дозиметријског концепта – које ће одражавати утицај различитих карактера путања примарног и секундарног зрачења у фотонској радиотерапији. МК симулације спроведене за потребе дисертације базиране су на пажљиво одабраним и прилагођеним моделима честичних интеракција.

Тема којом се дисертација бави је изразито актуелна, а оригиналност доприноса кандидата је потврђена развојем три напредне МК методе које обезбеђују детаљне симулације транспорта зрачења за потребе дозиметријске анализе фотонске радиотерапије поспешене МНЧ и објављивањем два рада из ове области у истакнутим међународним часописима.

3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

Кандидат је обавио опсежну претрагу релевантне литературе и у дисертацији на коректан начин цитирао 331 библиографску референцу. Цитирана литература обухвата различите

типове публикација везане претежно за тематске области антитуморске терапије, радијационе онкологије, фотонске радиотерапије, радиотерапије поспешене металним наночестицама, Монте Карло симулација транспорта зрачења и дозиметријских прорачуна. Списак литературе обухвата и два рада у часописима категорије M22 на којим је кандидат први аутор и која су проистекла из научно-истраживачког рада на дисертацији. Бројност, квалитет и актуелност библиографских референци наведених на крају дисертације указују на темељно проучавање различитих аспеката теме дисертације и њеног општег контекста, за шта је неопходно разумевање великог броја фундаменталних концепата, поседовање различитих програмерских вештина и висока упућеност у разноврсна истраживања спроведена у оквиру научне области којој припада тема дисертације.

3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

Методологија истраживања спроведеног у оквиру предложене докторске дисертације је обухватала следеће фазе:

- Преглед и систематизација релевантне литературе о антитуморским терапијама са акцентом на радиотерапијске третмане.
- Преглед литературе о дозиметријским преклиничким испитивањима радиосензибилизујућег потенцијала металних наночестица.
- Евалуација доступних МК пакета за транспорт зрачења који могу да одговоре на захтеве истраживања планираних у оквиру дисертације и сагледавање њихових домета.
- Теоријска анализа физичких интеракција које карактеришу транспорт јонизујућег зрачења кроз материју релевантних за истраживање.
- Теоријска анализа механизма радиосензибилизације металним наночестицама и метода за квантификовање ефеката њихове примене, са фокусом на физичке механизме.
- Развој геометријских модела структура изложених снопу зрачења.
- Усаглашавање параметара физичких модела транспорта јонизујућег зрачења са потребама мултивеличинских дозиметријских симулација и прорачуна.
- Развој оригиналних МК симулационих модела високе верности за прорачун дозе применом напредних рачунарских алата и програмерских техника, са акцентом на нанодозиметријски аспект мултивеличинског дозиметријског концепта.
- 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 МНЧ.
- Развој вишефазне методе на бази мултивеличинских симулација која ће омогућити детаљну анализу утицаја увођења наночестица у регију од интереса на расподелу дозе на надћелијском и унутарћелијском нивоу код фотонске радиотерапије поспешене МНЧ.
- Дизајн, конструисање и спровођење нумеричких експеримената коришћењем МК техника прилагођених специфичним проблемима у домену анализе фотонске радиотерапије поспешене МНЧ.
- Верификација развијених нумеричких метода.
- Систематизација и анализа резултата добијених варијацијом параметара нумеричких експеримената који се односе на особине наночестица, дистрибуцију наночестица у регији од интереса и карактеристике радиотерапијског третмана.
- Приказ резултата и закључака истраживања у научним часописима са импакт фактором.
- Израда докторске дисертације.

Методе развијене за потребе овог истраживања засноване су на МК симулацијама транспорта јонизујућег зрачења. Ове МК симулације, базиране на поузданим микроскопским пресецима за физичке интеракције, добијеним из експеримената са елементарним честицама на акцелераторима и истраживачким нуклеарним реакторима, осим што су супериорне у погледу поузданости резултата, неретко представљају једини сувисли избор при процени дозиметријских величина (посебно нано-, али и микро-дозиметријских). У случају прорачуна макроскопских величина, попут апсорбоване дозе, несигурност резултата добијених нумеричким експериментима је вишеструко нижа од мерне несигурности резултата дозиметријских мерења.

Примењена методологија у потпуности одговара стандардима научно-истраживачког рада у области анализе физичких аспеката третмана у радијационој онкологији, а посебно у домену анализе фотонске радиотерапије поспешене металним наночестицама.

3.4. Применљивост остварених резултата

Развијене Монте Карло методе за прорачун дозиметријских величина и резултати добијени применом ових метода приказани у дисертацији имају велику практичну вредност. Ове методе могу допринети идентификовању оптималних особина МНЧ и примењених фотонских поља са становишта повећања терапеутског односа и повољног исхода радиотерапије. Резултати и закључци представљени у дисертацији, добијени применом развијених метода, могу да послуже као смернице у процесу израде МНЧ намењених за употребу у фотонској радиотерапији. Они могу да укажу на кораке који су оправдани и вредни предузимања током пројектовања и модификовања својстава наночестица, тј. њиховог састава, величине, облика и специфичности везивања, тако да се фаворизује испорука енергије зрачења радиосензитивним туморским компонентама. Додатни значај ових метода огледа се у закључцима који се односе на детаље симулација и могућност формирања базе корекционих фактора, а који упућују на уштеду рачунарских ресурса и инжењерског времена, што би преклиничка испитивања за различите терапијске сценарије могло да учини ефикаснијим.

3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

Кандидат Слободан Милутиновић је током израде дисертације показао аналитичан и систематичан приступ разматрању актуелног статуса, потреба и ограничења у области радијационе онкологије, са посебним освртом на радиосензибилизујући потенцијал металних наночестица у фотонској радиотерапији и идентификовање поузданих метода за анализу физичких механизма радиосензибилизације.

Кандидат је показао изузетну способност за сагледавање истраживачких проблема у мултидисциплинарном контексту, као и креативност у решавању проблема на које је наишао. Област истраживања којом се бави дисертација захтева знања из области радијационе онкологије, нуклеарне и медицинске технике, рачунарске технике, дозиметрије, нумеричких симулација и наномедицине. Кандидат је показао да добро влада знањем из свих ових области и да је способан да усвоји и примени мултидисциплинаран начин размишљања у циљу одговарања на савремене инжењерске изазове. Начин на који је дисертација конципирана и написана додатно указује на научну зрелост кандидата.

Кандидат је коаутор седам радова у часописима са SCI листе, укључујући два рада која су проистекла из научно-истраживачког рада на докторској дисертацији, а на којима је кандидат

први аутор. Тиме је показао способност за дисеминацију и презентовање резултата истраживања, али и за преношење знања и искустава, што је од посебног значаја за академску заједницу.

4. ОСТВАРЕН НАУЧНИ ДОПРИНОС

4.1. Приказ остварених научних доприноса

У оквиру докторске дисертације остварени су следећи научни доприноси:

- Развијена је МК метода за одређивање вредности корекционог фактора у прорачунима повећања дозе путем циљаног увођења НЧ, којим се квантификује апсорпција секундарног зрачења унутар наночестица, што је појава занемарена симулацијама са хомогенизованом репрезентацијом регије испуњене наночестицама. Ова метода у оквиру мултивеличинског симулационог концепта може да обезбеди корекцију фактора повећања дозе за постојеће или нове резултате макроскопских симулација, ослањајући се на микро- и нанодозиметријске прорачуне.
- Коришћењем развијене методе израчунате су вредности коефицијента корекције за три потенцијално најбоља кандидата међу МНЧ (Au, Ag и Pt) и три брахитерапијска извора (^{103}Pd , ^{125}I и ^{131}Cs), варирањем величине и концентрације анализираних наночестица у широком спектру вредности.
- Предложена је апроксимативна метода за одређивање корекционих фактора, којом се додатно убрзавају прорачуни. Резултати добијени апроксимативном методом су у доброј сагласности са резултатима добијеним оригиналном методом.
- Развијена је МК метода за испитивање ефикасности различито обликованих или локализованих МНЧ у погледу енергије депоноване у циљаној запремини, уз наглашавање утицаја облика и локализације независно од других утицајних фактора, али ипак у спрези са њима. Овом методом настављен је развој и проширена примена нанодозиметријских симулација у контексту мултивеличинског концепта.
- Применом развијене методе, анализиран је утицај облика, локализације, величине и концентрације AuНЧ, као и енергије фотонског поља зрачења, на дозу предату структурама од интереса током фотонске радиотерапије поспешене наночестицама.
- Развијена је високо-оптимизирана вишефазна мултивеличинска МК метода која обезбеђује да симулацијом буде обухваћена читава област од значаја за радиотерапијски третман, чије размере се типично мере центриметрима, а да се притом добију резултати високе статистичке поузданости који су веродостојни са становишта физичких аспеката депоновања енергије зрачења, чак и на нанометарској скали.
- Демонстрацијом мултивеличинске МК методе на примеру третмана површинског рака коже спољашњим фотонским снопом (20 keV или 50 keV): 1) изведен је закључак од општег значаја, да су у задатим условима нанодозиметријски прорачуни у региону са дискретно моделованим наночестицама једини релевантан сегмент развијеног мултивеличинског модела и 2) потврђен је бољи терапијски учинак када су AuНЧ присутне у ћелијама канцера.
- Развијене МК методе су високе верности и прилагодљиве су специфичним проблемима анализе радијационих ефеката у сложеним материјалним структурама.
- Могућност поузданијег предвиђања успешности радиосензибилизације тумора МНЧ у разним терапијским сценаријима, ослањањем на прецизније прорачуне расподеле депоноване енергије зрачења, добијене помоћу развијених нумеричких метода.

4.2. Критичка анализа резултата истраживања

На основу увида у полазне хипотезе, постављене циљеве истраживања и остварене резултате кандидата, констатујемо да је кандидат са успехом одговорио на релевантне истраживачке проблеме у оквиру теме дисертације.

Предложена софтверска решења за анализу фотонске радиотерапије поспешене металним наночестицама и резултати спроведених нумеричких експеримената представљају иновативан, оригиналан и значајан научни и практични допринос области радијационе онкологије. Предложене Монте Карло методе омогућавају истраживање образаца депоновања енергије у тумору на различитим просторним скалама и идентификовање оптималних особина МНЧ и примењених фотонских поља са становишта повећања терапеутског односа и повољног исхода радиотерапије и заједно са резултатима изложеним у дисертацији значајно доприносе динамичном развоју фотонске радиотерапије поспешене МНЧ. Квалитет остварених резултата је верификован публикавањем радова у истакнутим међународним часописима и препознавањем значаја доприноса од стране научне заједнице.

4.3. Верификација научних доприноса

Рад у истакнутом међународном часопису (M22)

1. **S. Milutinović** and M. Vujisić, "Simulation-based correction of dose enhancement factor values in photon brachytherapy with metal nanoparticle targeting," *Nuclear Science and Techniques*, vol. 31, no. 11, p. 114, Nov. 2020, doi: 10.1007/s41365-020-00820-8.
2. **S. Milutinović**, M. Pandurović, and M. Vujisić, "Influence of Gold Nanoparticle Shape and Single-Cell Localization on Energy Deposition Efficiency and Irradiation Specificity in Photon Radiotherapy," *Nanomaterials and Nanotechnology*, vol. 2023, p. E9841614, Aug. 2023, doi: 10.1155/2023/9841614.

5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

Докторска дисертација кандидата Слободана Милутиновића представља савремен и оригиналан допринос области радијационе онкологије, са фокусом на развој Монте Карло метода за анализу физичких механизма радиосензибилизације у фотонској радиотерапији поспешеној металним наночестицама. Дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме и садржи све неопходне елементе које захтева Правилник о докторским студијама Електротехничког факултета Универзитета у Београду.

Текст дисертације је написан на српском језику и адекватно је организован у одговарајуће целине. Садржај дисертације је изложен на јасан и разумљив начин. Тема дисертације је значајна и актуелна, а њен главни научни допринос су три оригиналне нумеричке методе за испитивање радиосензибилизујућег потенцијала металних наночестица у фотонској радиотерапији. Развијене методе, засноване на Монте Карло симулацијама транспорта јонизујућег зрачења и специфично формираним и/или прилагођеним скуповима физичких модела, обезбеђују детаљне информације о интеракцијама примарног и секундарног зрачења са ткивом и уведеним наночестицама, омогућавајући прецизно одређивање просторне расподеле депоноване енергије на различитим просторним скалама. Највећа пажња у оквиру ових метода посвећена је нанодозиметријским симулацијама, најзначајнијем аспекту мултивеличинског дозиметријског концепта. За сваку од метода су дизајнирани и спроведени нумерички експерименти, прилагођени специфичним проблемима у домену анализе

фотонске радиотерапије поспешене металним наночестицама, у циљу испитивања и квантификовања радијационих ефеката.

Истраживање спроведено у оквиру дисертације је високог квалитета, што је потврђено и радовима објављеним у истакнутим међународним часописима. Кандидат је, радећи на дисертацији, исказао научну и инжењерску зрелост, креативност у решавању проблема, као и способност за самостални научно-истраживачки рад у захтевној мултидисциплинарној области.

Комисија констатује да је кандидат Слободан Милутиновић испунио све неопходне услове предвиђене Законом о високом образовању, Статутом и Правилником о докторским студијама Електротехничког факултета Универзитета у Београду.

На основу наведеног, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Електротехничког факултета Универзитета у Београду да се докторска дисертација под насловом **„Мултивеличинске Монте Карло симулације у фотонској радиотерапији поспешеној металним наночестицама”** кандидата **Слободана Милутиновића** прихвати, изложи на увид јавности и упути на коначно усвајање Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду.

У Београду, 25.12.2023. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ



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



др Слободан Петричевић, редовни професор
Универзитет у Београду – Електротехнички факултет



др Мила Пандуровић, виши научни сарадник
Универзитет у Београду – Институт за нуклеарне науке „Винча“,
Институт од националног значаја за Републику Србију