

MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERZITET U BEOGRADU

Dr Jelena Bokun

**PROCENA EFEKATA LEČENJA
MEDULOBLASTOMA KOD DECE I
OMLADINE TRODIMENZIONALNOM
KONFORMALNOM RADIOTERAPIJOM**

Doktorska disertacija

Mentor:
Prof. Dr Marina Nikitović

Beograd, 2018.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Dr Jelena Bokun

**ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF
TREATMENT OF MEDULOBLASTOMA IN
CHILDREN AND YOUNG ADULTS WITH
THREE-DIMENSIONAL CONFORMAL
RADIOTHERAPY**

Doctoral Dissertation

Mentor:
Prof. Dr Marina Nikitović

Belgrade. 2018.

MENTOR:

Prof. Dr Marina Nikitović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

- **Prof. Dr Danica Grujičić**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,
- **Prof. Dr Tatjana Pekmezović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
- **Prof. Dr Dragana Vujić**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
- **Doc. Dr Emilija Manojlović Gačić**, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
- **N. Sav. Dr Nikola Tanić**, Institut za biološka istraživanja "Siniša Stanković"

Na početku želim da se zahvalim

Mentoru, Prof.dr Marini Nikitović na strpljenju, dugogodišnjoj saradnji i stručnoj podršci kojom me je vodila tokom izrade doktorske disertacije i na iskrenoj pomoći kad god mi je bila potrebna

Članovima komisije koji su mi od srca pružili maksimalnu pomoć i podršku.

Prof. dr Dariji Kisić-Tepavčević na dragocenoj pomoći prilikom statističke obrade podataka.

Dipl. fizičaru Ivani Mišković na stručnoj pomoći u oblasti radiološke fizike.

Mojim dragim: kolegama, fizičarima, radiološkim tehničarima, medicinskim sestrama i svim zaposlenim u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije gde zajedno mnogo godina s ljubavlju radimo težak posao, delimo dobro i zlo i radujemo se svakom zajedničkom uspehu.

Mojoj porodici, Željku i Aleksandri kojima se ponosim.

PROCENA EFEKATA LEČENJA MEDULOBLASTOMA KOD DECE I OMLADINE TRODIMENZIONALNOM KONFORMALNOM RADIOTERAPIJOM

Rezime

Uvod: Savremenim multidisciplinarnim lečenjem meduloblastoma hirurgijom, kraniospinalnom radioterapijom i hemioterapijom značajno je poboljšano preživljavanje bolesnika. Cilj rada je bila analiza ishoda lečenja i nezavisnih prognostičkih faktora i analiza trodimenzionalne konformalne radioterapije koja omogućava optimalnu uniformnost i konformalnost distribucije doze u željenom volumenu mete i veću poštedu okolnih zdravih tkiva.

Metod: Istraživanje je obuhvatilo grupu od 87 dece sa meduloblastomom koji su lečeni u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u periodu od januara 2000. do decembra 2013.godine.

Rezultati: Srednji uzrast bio je 8,3 godine (rang 2,5-17,3). Klasični meduloblastom imalo je 61 (70,1%), nodularni/dezmoplastični 23 (26,4%), a krupnoćelijski/anaplastični 3 (3,4%) bolesnika. U odnosu na metastatski stadijum bolesti 62 (71,3%) su bili M0, 12 (13,8%) M1, a 13 (14,9%) M2 i/ili M3. Totalnu resekciju je imao najveći broj 53 (60,9%), a skoro totalnu resekciju 22 (25,3%) bolesnika. 2D radioterapiju imalo je 50 (57,5%), a 3D 37 (42,5%) bolesnika. Hemioterapijom je lečeno 78 (89,7%), neoadjuvantnom 11 (13%), konkomitantnom 9 (10%) i adjuvantnom najveći broj bolesnika 73 (83,9%). Kada je istraživanje završeno 51 (58,6%) je bilo živo, a 31 (35,6%) je umrlo. Pet pacijenata je izgubljeno iz praćenja. Relaps bolesti imalo je 26 (29,9%) bolesnika. Medijana praćenja iznosila je 58 meseci (rang 4-187). Ukupno preživljavanje (OS) iznosi: trogodišnje 76,4%, petogodišnje 66,2% a desetogodišnje 59,2%. Preživljavanje bez znakova bolesti (DFS) iznosi: trogodišnje 75,8%, petogodišnje 62,8% i desetogodišnje 56,6%. Postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju nemetastatskih (M0) u odnosu na metastatske meduloblastome (M1,M2,M3) (p=0,003) OS za grupu sa lokalizovanom bolesti (M0) iznosi: trogodišnje 86,4%, petogodišnje 74%, a desetogodišnje 63,1%. OS za grupu sa diseminovanom bolesti (M1,M2,M3) iznosi: trogodišnje 48,9%, petogodišnje

44%, a desetogodišnje 37,7%. Postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju u odnosu na patohistološki podtip ($p < 0,001$) i tip hirurškog lečenja ($p = 0,021$).

Zaključak: Patohistološki podtip, prisustvo leptomeningealne diseminacije i tip hirurške intervencije utiču na ishod lečenja. Primena 3D konformalne radioterapije omogućava bolju distribuciju doze u volumenu mete i veću poštedu okolnih zdravih tkiva.

Ključne reči: meduloblastom, deca, preživljavanje, radioterapija,

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Onkologija/ Radioterapija

ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF TREATMENT OF MEDULOBLASTOMA IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS WITH THREE- DIMENSIONAL CONFORMAL RADIOTHERAPY

Abstract

Introduction: Standard treatment for meduloblastoma consists of surgery, craniospinal radiation and chemotherapy. The use of these modalities has resulted in improvement of survival. The aim of this study was to analyze survival and independent prognostic factors and to analyze three-dimensional conformal radiotherapy who is achieving optimal uniformity and conformality dose distribution in treated volume and to minimize the risk of normal tissue damage.

Methods: Data on 87 children diagnosed with meduloblastoma who were treated at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia between January 2000 and December 2013 were analysed.

Results: The median age was 8,3 years (range 2,5-17,3). The classic histologic variant was observed in 61 (70,1%), nodular/desmoplastic in 23 (26,4%) and large cell/anaplastic variant was observed in 3 (3,4%) patients. Meningeal dissemination within the subarachnoid space (cranial M2 or spinal M3) was observed in 13 (14,9%) and microscopic metastases within the CSF (M1) was observed in 12 (13,8%) patients.

Most of the patients (62,71,3%) had no metastatic disease (M0). Gross total resection had the most of the patients 53 (60,9%) and near total had 22 (25,3%) patients. Two-dimensional radiotherapy received 50 (57,5%) and three-dimensional radiotherapy received 37 (42,5%) patients. Chemotherapy was used in 78 (89,7%) patients. Postoperative neoadjuvant chemotherapy was used in 11 (13%), chemotherapy during the radiotherapy was used in 9 (10%) patients. The majority of patients (73 83,9%) were treated with adjuvant platinum-based chemotherapy. At the end of the study 51 (58,6%) were alive and 31 (35,6%) had died. Five patients were lost to follow-up. Twenty-six (29,9%) patients relapsed. The median follow-up time was 50 months (range 4-187).

Overall survival (OS) was 76,4% at 3 years, 66,2% at 5 years and 59,2% at 10 years. Disease- free survival (DFS) was 75,8% at 3 years, 62,8% at 5 years and 56,6%. At 10 years. OS significantly differed ($p=0,003$) between metastatic stage groups with better OS in the patients with localized disease (M0) than that in the patients with disseminated disease (M1,M2,M3). Among the patients with localized disease (M0) OS was 86,4% at 3 years, 74% at 5 years and 63,1% at 10 years. Among the patients with disseminated disease (M1,M2,M3) OS was 48,9% at 3 years, 44% at 5 years and 37,7% at 10 years. OS significantly differed ($p<0,001$) between histopathologic subtype groups and OS significantly differed ($p=0,021$) between type of surgical resection groups.

Conclusion: Histopathologic subtype, metastatic stage and maximum safe surgical resection of the tumor affect the treatment results. Three-dimensional conformal radiotherapy is achieving optimal better dose distribution in treated volume and to minimize the risk of normal tissue damage.

Key words: meduloblastoma, children, survival, radiotherapy,

Scientific area: Medicine

Narrow/ target/scientific field: Oncology/ Radiotherapy

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiologija i etiologija	1
1.2. Patohistologija	2
1.3 Molekularna patologija.....	8
1.4. Klinička slika.....	13
1.5. Dijagnostika.....	15
1.6. Klinički parametri kao faktori prognoze	19
1.7. Lečenje.....	23
1.7.1. Hirurgija	24
1.7.2. Hemioterapija	27
1.7.3. Radioterapija.....	29
1.8. Trodimenzionalna konformalna radioterapija	34
1.9 Toksičnost terapije.....	40
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	46
3. MATERIJAL I METODE	49
3.1. ISPITIVANA GRUPA BOLESNIKA	49
3.2. METODE	57
3.2.1. KLINIČKA METODOLOGIJA.....	57
3.2.2. KRANIOSPINALNA RADIOTERAPIJA.....	59
3.3. STATISTIČKA ANALIZA.....	67
4. REZULTATI	69
4.1. KLINIČKI ASPEKTI LEČENJA MEDULOBLASTOMA.....	69
4.2. TRODIMENZIONALNA KONFORMALNA KRANIOSPINALNA RADIOTERAPIJA	96
5. DISKUSIJA	120
6. ZAKLJUČCI	138
7. LITERATURA	141

1. UVOD

Meduloblastom

1.1. Epidemiologija i etiologija

Tumori centralnog nervnog sistema (CNS) čine 20 % malignih bolesti dečijeg uzrasta i najčešći su solidni tumori kod dece sa incidencom 2-3,3 na 100.000 pedijatrijske populacije. (1,2,3,4)

Meduloblastom je najčešći tumor mozga kod dece, čini 20% tumora CNS-a dečijeg doba i 40% svih tumora zadnje lobanjske jame. (5,6,7,8,9,10) Javljaju se kod dece svih uzrasta, najčešće u prvoj dekadi života znatno ređe, oko 20%, kod mlađih od 2 godine. (11,12,13) Prvi pik incidence je između treće i četvrte godine, drugi između osme i devete godine starosti. (14) Freeman et al. Iznose podatak da je najveći broj dece sa dijagnostikovanim meduloblastomom uzrasta 5 do 7 godina, a Gajjar et al. navode pik incidence oko seste godine života. (13,15) Postoji blaga predominacija muškog pola i odnos između obolelih dečaka i devojčica je 1,3:1 (12,16)

Za najveći broj obolelih etiologija tumora je još uvek nepoznata. Retko se javlja kod jednojajčanih i dvojajčanih blizanaca (17).

Sa stanovišta kliničke genetike meduloblastom je tumor CNS-a koji je najčešće udružen sa genetskim mutacijama i familijarnim bolestima. Predispoziciju za razvoj meduloblastoma imaju deca sa Gorlinovim, Li-Fraumeni i Turkotovim sindromom. (18,19)

Gorlinov sindrom, ili bazocelularni nevusni sindrom je redak autozomno dominantni poremećaj povezan sa anomalijama skeleta, visokom incidencom bazocelularnih karcinoma i meduloblastoma. Karakteriše ga mutacija tumor supresorskog gena PTCH, na hromozomskoj lokaciji PTCH1,SUFU (9q31) (18,20)

Mutacije u APC (5q21) genu definišu Turkotov sindrom. To je retko nasledno oboljenje gde se javlja kolorektalna polipoza često udružena sa meduloblastomom ili visokogradusnim gliomom. Bolest se najčešće javlja u prvoj i drugoj dekadi života, kao

tumor CNS-a, najčešće meduloblastom ili glioblastom, a nekoliko godina kasnije javljaju se multipli adenomatozni kolorektalni polipi koji tokom vremena maligno alterišu. (18,19,21)

Tumori mozga kod dece se viđaju u porodicama gde je dijagnostikovao Li-Fraumeni sindrom koji karakteriše mutacija TP53 (17p13). Kod pacijenata sa ovom mutacijom visoka je učestalost niskogradusnih i visokogradusnih astrocitoma, meduloblastoma i gliosarkoma. Oboleli su takođe u visokom riziku za pojavu sekundarnih, terapijom indukovanih maligniteta. (18,19)

Povezanost virusa kao uzročnika tumora godinama se ispituje. Epidemiološke studije o virusima kao potencijalnim uzročnicima tumora mozga ukazuju na povećani rizik za razvoj tumora mozga kod dece čije su majke tokom trudnoće bile zaražene različitim virusima. Neke studije ukazuju na moguću ulogu virusa iz grupe humanih polio virusa u tumorogenezi meduloblastoma. (22)

1.2. Patohistologija

Prva klasifikacija tumora mozga zasnovana na konceptu histiogeneze prema mikroskopskom izgledu i stepenu diferencijacije objavljena je u prošlom veku. Bailey i Cushing 1926. godine su smatrali da tumori CNS-a nastaju od glijalnih ili neuralnih prekursora koji se nalaze u određenoj fazi diferencijacije, što je dovelo do daljeg koncepta o histiogenezi i poreklu ćelija tumora. Dalji razvoj ovog koncepta od strane Kernohan-a i Ringeratza doveo je do nastanka klasifikacije tumora centralnog nervnog sistema od strane Svetske zdravstvene organizacije (engleski World Health Organisation WHO) koja je prvi put objavljena 1979. godine. Novije revizije od strane Svetske zdravstvene organizacije (WHO) su objavljene 2000. godine i 2007. godine i najnovija 2016.godine koja prvi put uključuje i molekularne parametre. (23,24,25)

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours		Neuronal and mixed neuronal-glioma tumours	
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3	Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3	Gangliocytoma	9492/0
<i>Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9400/3	Ganglioglioma	9505/1
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3	Anaplastic ganglioglioma	9505/3
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3	Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte–Duclos disease)	9493/0
<i>Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9401/3	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	9412/1
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3	Papillary glioneuronal tumour	9509/1
Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3	Rosette-forming glioneuronal tumour	9509/1
Giant cell glioblastoma	9441/3	<i>Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour</i>	
Gliosarcoma	9442/3	Central neurocytoma	9506/1
<i>Epithelioid glioblastoma</i>	9440/3	Extraventricular neurocytoma	9506/1
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*	Cerebellar liponeurocytoma	9506/1
Glioblastoma, NOS	9440/3	Paraganglioma	8693/1
Diffuse midline glioma, H3 K27M–mutant	9385/3*	Tumours of the pineal region	
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3	Pineocytoma	9361/1
Oligodendroglioma, NOS	9450/3	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3	Pineoblastoma	9362/3
<i>Anaplastic oligodendroglioma, NOS</i>	9451/3	Papillary tumour of the pineal region	9395/3
<i>Oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3	Embryonal tumours	
<i>Anaplastic oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3	Medulloblastomas, genetically defined	
Other astrocytic tumours		Medulloblastoma, WNT-activated	9475/3*
Pilocytic astrocytoma	9421/1	Medulloblastoma, SHH-activated and <i>TP53</i> -mutant	9476/3*
Pilomyxoid astrocytoma	9425/3	Medulloblastoma, SHH-activated and <i>TP53</i> -wildtype	9471/3
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1	Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH <i>Medulloblastoma, group 3</i>	9477/3*
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	<i>Medulloblastoma, group 4</i>	
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	Medulloblastomas, histologically defined	
Ependymal tumours		Medulloblastoma, classic	9470/3
Subependymoma	9383/1	Medulloblastoma, desmoplastic/nodular	9471/3
Myxopapillary ependymoma	9394/1	Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3
Ependymoma	9391/3	Medulloblastoma, large cell / anaplastic	9474/3
Papillary ependymoma	9393/3	Medulloblastoma, NOS	9470/3
Clear cell ependymoma	9391/3	Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	9478/3*
Tanycytic ependymoma	9391/3	<i>Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS</i>	9478/3
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion–positive	9396/3*	Medulloepithelioma	9501/3
Anaplastic ependymoma	9392/3	CNS neuroblastoma	9500/3
Other gliomas		CNS ganglioneuroblastoma	9490/3
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1	CNS embryonal tumour, NOS	9473/3
Angiocentric glioma	9431/1	Atypical teratoid/rhabdoid tumour	9508/3
Astroblastoma	9430/3	<i>CNS embryonal tumour with rhabdoid features</i>	9508/3
Choroid plexus tumours		Tumours of the cranial and paraspinal nerves	
Choroid plexus papilloma	9390/0	Schwannoma	9560/0
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1	Cellular schwannoma	9560/0
Choroid plexus carcinoma	9390/3	Plexiform schwannoma	9560/0

Slika 1. WHO klasifikacija tumora centralnog nervnog sistema

(Acta Neuropathol (2016) 131:803–820 DOI 10.1007/s00401-016-1545-1)

Melanotic schwannoma	9560/1	Osteochondroma	9210/0
Neurofibroma	9540/0	Osteosarcoma	9180/3
Atypical neurofibroma	9540/0		
Plexiform neurofibroma	9550/0	Melanocytic tumours	
Perineurioma	9571/0	Meningeal melanocytosis	8728/0
Hybrid nerve sheath tumours		Meningeal melanocytoma	8728/1
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3	Meningeal melanoma	8720/3
Epithelioid MPNST	9540/3	Meningeal melanomatosis	8728/3
MPNST with perineurial differentiation	9540/3		
Meningiomas		Lymphomas	
Meningioma	9530/0	Diffuse large B-cell lymphoma of the CNS	9680/3
Meningothelial meningioma	9531/0	Immunodeficiency-associated CNS lymphomas	
Fibrous meningioma	9532/0	AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma	
Transitional meningioma	9537/0	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS	
Psammomatous meningioma	9533/0	Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Angiomatous meningioma	9534/0	Intravascular large B-cell lymphoma	9712/3
Microcystic meningioma	9530/0	Low-grade B-cell lymphomas of the CNS	
Secretory meningioma	9530/0	T-cell and NK/T-cell lymphomas of the CNS	
Lymphoplasmacyte-rich meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	9714/3
Metaplastic meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	9702/3
Chordoid meningioma	9538/1	MALT lymphoma of the dura	9699/3
Clear cell meningioma	9538/1		
Atypical meningioma	9539/1	Histiocytic tumours	
Papillary meningioma	9538/3	Langerhans cell histiocytosis	9751/3
Rhabdoid meningioma	9538/3	Erdheim–Chester disease	9750/1
Anaplastic (malignant) meningioma	9530/3	Rosai–Dorfman disease	
		Juvenile xanthogranuloma	
		Histiocytic sarcoma	9755/3
Mesenchymal, non-meningothelial tumours		Germ cell tumours	
Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma**		Germinoma	9064/3
Grade 1	8815/0	Embryonal carcinoma	9070/3
Grade 2	8815/1	Yolk sac tumour	9071/3
Grade 3	8815/3	Choriocarcinoma	9100/3
Haemangioblastoma	9161/1	Teratoma	9080/1
Haemangioma	9120/0	Mature teratoma	9080/0
Epithelioid haemangi endothelioma	9133/3	Immature teratoma	9080/3
Angiosarcoma	9120/3	Teratoma with malignant transformation	9084/3
Kaposi sarcoma	9140/3	Mixed germ cell tumour	9085/3
Ewing sarcoma / PNET	9364/3		
Lipoma	8850/0	Tumours of the sellar region	
Angiolipoma	8861/0	Craniopharyngioma	9350/1
Hibernoma	8880/0	Adamantinomatous craniopharyngioma	9351/1
Liposarcoma	8850/3	Papillary craniopharyngioma	9352/1
Desmoid-type fibromatosis	8821/1	Granular cell tumour of the sellar region	9582/0
Myofibroblastoma	8825/0	Pituicytoma	9432/1
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1	Spindle cell oncocytoma	8290/0
Benign fibrous histiocytoma	8830/0		
Fibrosarcoma	8810/3	Metastatic tumours	
Undifferentiated pleomorphic sarcoma / malignant fibrous histiocytoma	8802/3		
Leiomyoma	8890/0		
Leiomyosarcoma	8890/3		
Rhabdomyoma	8900/0		
Rhabdomyosarcoma	8900/3		
Chondroma	9220/0		
Chondrosarcoma	9220/3		
Osteoma	9180/0		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (742A). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions. *These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O. *Italics*: Provisional tumour entities. **Grading according to the 2013 WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.

Slika 1. nastavak WHO klasifikacija tumora centralnog nervnog sistema

(Acta Neuropathol (2016) 131:803–820 DOI 10.1007/s00401-016-1545-1)

Meduloblastom je tumor CNS-a gradusa IV sa agresivnim biološkim ponašanjem. (26)

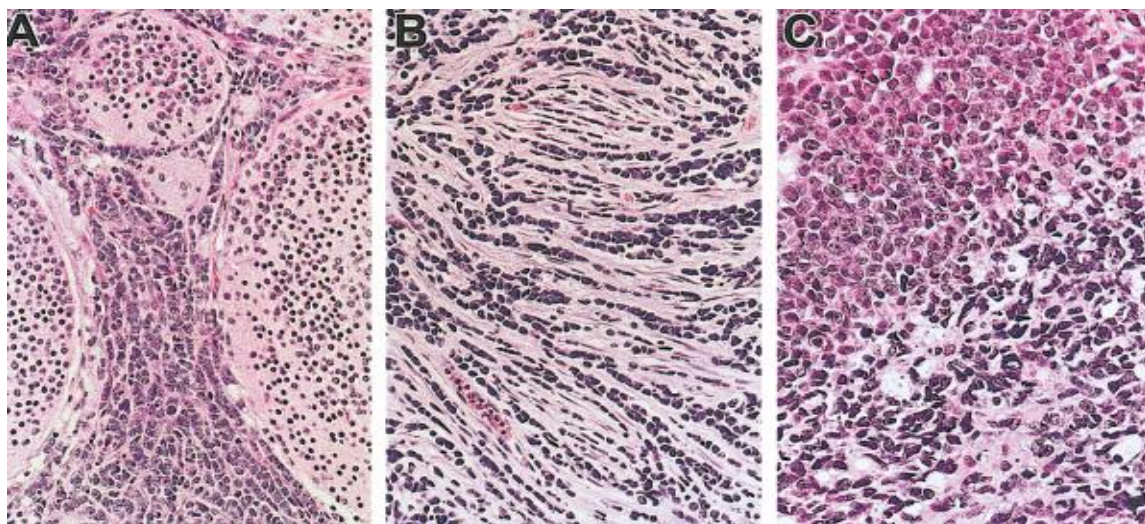
Prema WHO klasifikacijama tumora CNS-a iz 2016.godine meduloblastom je svrstan u četiri histološke grupe koje pokazuju razliku u biološkom ponašanju. (25,27, 28)

- klasični meduloblastom
- dezmoplastični/nodularni/
- meduloblastom sa ekstenzivnom nodularnošću (MBEN)
- krupnoćelijski (engleski large cell) /anaplastični meduloblastom

Klasični meduloblastom je načešći histološki podtip, javlja se u 66% slučajeva. Tumor se sastoji od gusto raspoređenih malih okruglih plavih ćelija, sa visokim odnosom jedro/citoplazma, visoke je mitotske i apoptotske aktivnosti i lokalizovan je u srednjoj liniji mozga.

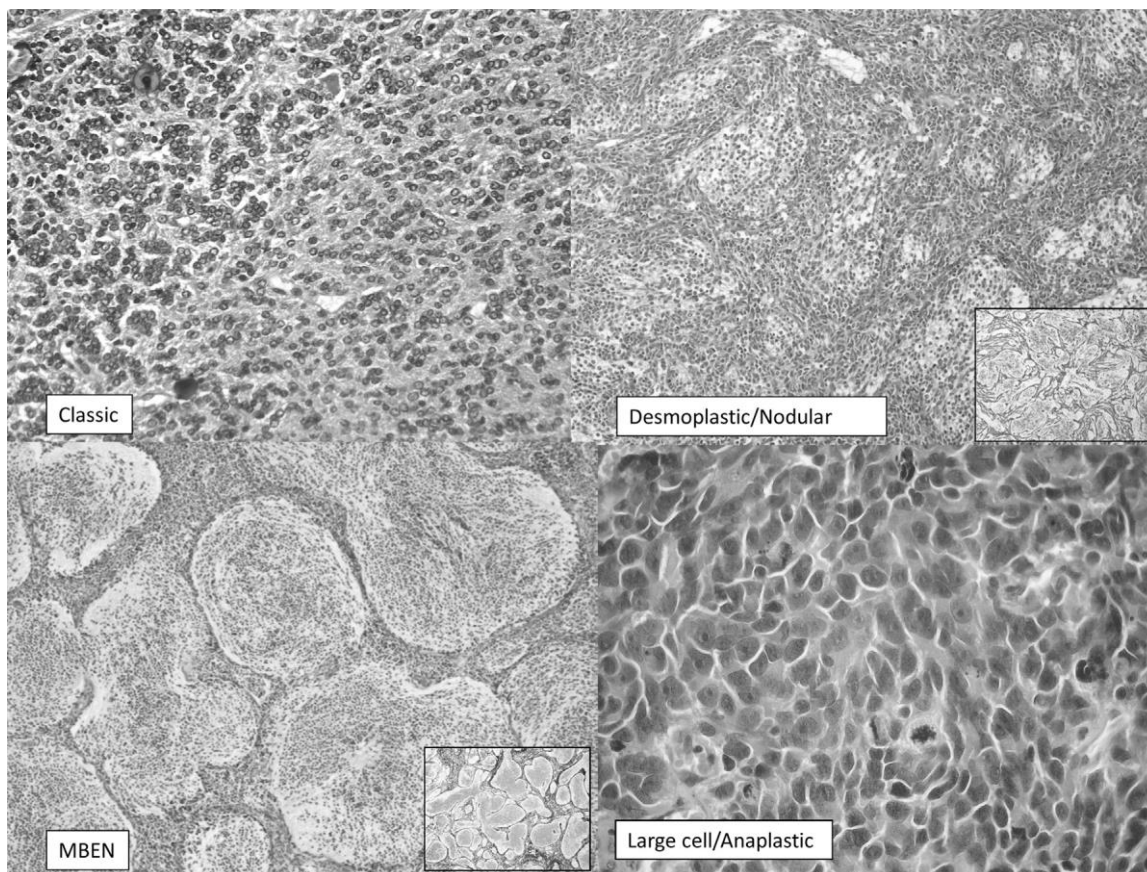
Dezmoplastični/nodularni meduloblastom/MBEN histološki karakterišu ostrvca ćelija bez retikulinske potke okružena gusto pakovanim malim plavim proliferišućim ćelijama sa prominentnom retikulinskom stromom. Lokalizacija može biti i lateralna u cerebelarnim hemisferama. Imaju bolju prognozu u odnosu na klasični podtip. Meduloblastom sa ekstenzivnom nodularnošću (MBEN) se javlja kod dece mlađeg uzrasta.

Anaplastični meduloblastom javlja se u oko 15 % slučajeva i karakteriše ga izražen nuklearni pleomorfizam i gusto zbijene ćelije. Krupnoćelijska (Large cell) varijanta javlja se retko, u 2-4% tumora, sastoji se od krupnih ćelija, čija jedra sadrže prominentne nukleoluse. Obe varijante karakteriše visoka proliferativna i apoptotska aktivnost, i loša klinička prognoza bolesti. (23,24,29,30,31,32,33)



Slika 2. Dezplastični/nodularni i krupnoćelijski (large cell) /anaplastični meduloblastom

(A) male neurocitične ćelije sa obiljem citoplazme obuhvataju kružno ili ovalno nodule dezplastičnog/nodularnog meduloblastoma. Internodularni prostor je citološki više atipična, što je obično slučaj.(B) u regiji čiste dezmozplazije tumorske ćelije obično formiraju redove sa obiljem kolagena (C) gore levo krupnoćelijske (large cell) i dole desno anaplastične karakteristike mogu se nekada naći kod pojedinih meduloblastoma (Eberhart C.G, Kepner J.L, Goldthwaite P.T, Kun L.E, Duffner P.K, Friedman H.S et al. Histopathologic Grading of Medulloblastomas APediatric Oncology Group Study. Cancer 2002; 94(2):552-60)



Slika 3. Histološki podtipovi meduloblastoma (Massimino M, Biassoni V, Gandola L, Garre ML, Gatta G, Giangaspero F, Poggi G, Rutkowski S. Childhood medulloblastoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 105 (2016) 35–51)

Opisane su još dve histološke varijante tumora- medulomioblastom i meduloblastom sa melanocitnom diferencijacijom, koje se ne klasifikuju kao odvojene podgrupe.

Medulomioblastom je redak tumor sa histološkim odlikama meduloblastoma koji sadrži i vlakna poprečnoprugaste i glatke muskulature. Ovaj tip tumora je izuzetno agresivan i loše je kliničke prognoze (34).

Meduloblastom sa melanocitnom diferencijacijom je najređi tumor kojeg karakteriše akumulacija melanina u citoplazmi tumorskih ćelija. Smatra se da je melanin porekla neuromelanina ili okulokutanog tipa melanina (35).

Savremena patologija uključuje i detekciju brojnih molekularnih markera koji se smatraju važnim prognostičkim faktorima (36)

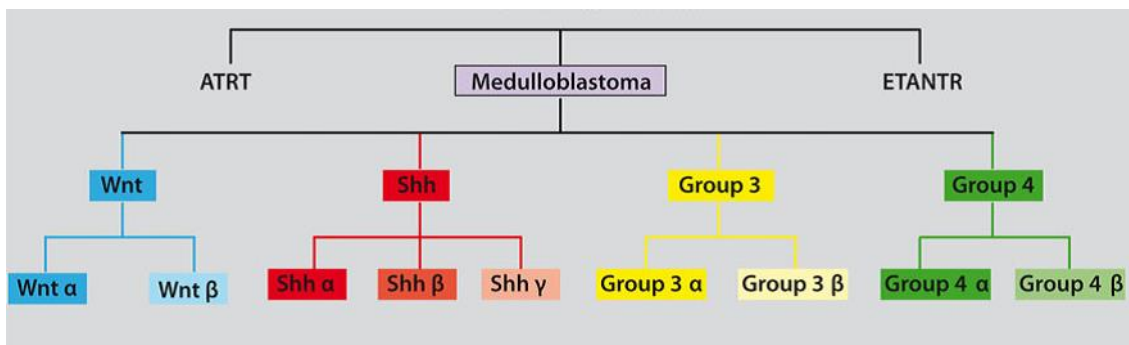
Imunohistohemijski, meduloblastome karakteriše ekspresija raznih, nespecifičnih neuronalnih markera, kao što su Synaptophysin, MAP-2, NEU-N, NCAM1, neurofilament i neuron-specifična enolaza (NSE). Ekspresija glijalnih markera je fokalna i retka. (25)

Tabela 1. Molekularni prognostički parametri meduloblastoma (Packer RJ, Vezina G. Management of and Prognosis With Medulloblastoma. Therapy at a Crossroads Arch Neurol. 2008; 65(11):1419-1424 doi:10.1001/archneur.65.11.1419)

Molekularni prognostički parametri meduloblastoma	
Neutropin-3 receptor	Povećana ekspresija povezana sa poboljšanim preživljavanjem
ERBB2	Povećana ekspresija povezana sa lošijim preživljavanjem i metastazama
PDGFRA	Prekomerna ekspresija povezana sa metastazama
RAS/MAPK	Prekomerna ekspresija povezana sa metastazama
MYCC/MYCN	Amplifikacija i ekspresija povezana sa lošijim preživljavanjem
Y i beta-katenin	Ekspresija povezana sa boljim preživljavanjem
Survivin	Prekomerna ekspresija povezana sa boljim preživljavanjem
P53	Imunopozitivnost povezana sa slabijim preživljavanjem

1.3 Molekularna patologija

Razvoj molekularne dijagnostike omogućio je da se meduloblastom klasifikuje u molekularne grupe. Prema važećem internacionalnom konsenzusu na osnovu citogenetskih parametara meduloblastom je razvrstan u četiri osnovne molekularne grupe: "Wingless" i "Integrated" WNT, Sonic hedgehog (SHH), Grupa 3 i Grupa 4. (37,38,) WNT i SHH grupa nazvane su prema signalnim putevima koji su uključeni u patogenezu bolesti. Za sada postoje manja saznanja o patogenezi grupe 3 gde je verovatno uključena MYC amplifikacija i grupe 4 gde postoji anormalnost hromozoma 17 te su ove grupe za sada nazvane generičkim imenima. (52)



Slika 4. Molekularna klasifikacija medulloblastoma (Taylor M, Northcott P, Korshunov A., Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus, Acta Neuropathol (2012) 123:465–472.)

WNT podgrupa čini oko 11% medulloblastoma. (37). Može se javiti u svim uzrastima ali češće se javlja kod starije dece sa pikom incidence od 10 do 12 godina. U odnosu na pol nešto češće se javlja kod devojčica, po jednoj grupi autora, dok prema drugim autorima odnos je 1:1. (27,28) WNT podgrupa ima tipično uniformne genetske aberacije, histološku sliku i kliničku prezentaciju. (39) Tumor ima tipičnu lokalizaciju u srednjoj liniji mozga ispunjava četvrtu moždanu komoru i infiltruje moždano stablo. (28,38). Histološki najveći broj pripada klasičnom tipu medulloblastoma, a vrlo su retki slučajevi molekularnog WNT profila medulloblastoma sa histološkom dijagnozom krupnoćelijskog (large cell) /anaplastičnog medulloblastoma. Svi medulloblastomi sa nuklearnom akumulacijom beta-katenina kategorizuju se kao WNT podgrupa. (40,41,42) U patogenezi tumora najvažniji je WNT signalni put, a najčešća je CTNNB1 mutacija koja se javlja kod više od 90% pacijenata sa WNT podtipom medulloblastoma. (39,43,44,45) Kod WNT podtipa takođe se često viđa monozomija šestog hromozoma. (41,46)

Poznata je povezanost molekularnih podtipova i kliničkog ponašanja tumora koji utiče na ishod bolesti. Poznavanje molekularne biologije tumora omogućava preciznije definisanje prognostičkih grupa i optimalno određivanje terapije prema važećim savremenim preporukama i protokolima lečenja. (47)

WNT podgrupa ima najbolju prognozu bolesti u poredjenju sa ostalim podgrupama. Samo 5% do 10% pacijenata ima metasaze u vreme postavljanja dijagnoze. Petogodišnje ukupno preživljavanje je za ovu grupu bolesnika najbolje i iznosi oko 95%. Obzirom da

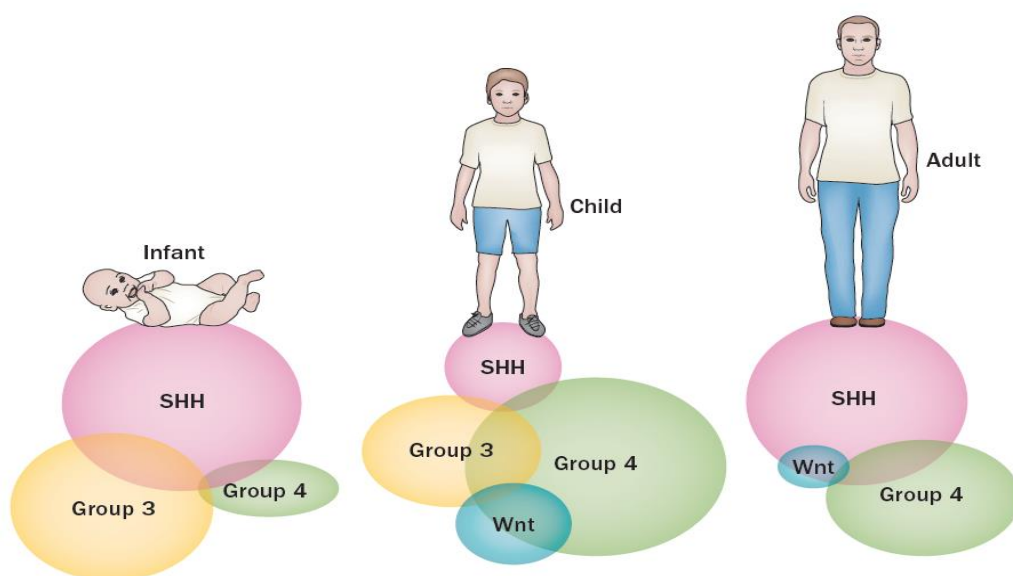
najveći broj pacijenata ostvaruje dugoročno preživljavanje, potrebno je lečiti ih manje agresivnom terapijom, kako bi se redukovale komplikacije lečenja te s toga važeće preporuke za lečenje meduloblastoma stratifikuju pacijente prema molekularnom podtipu i patohistološkoj grupi. (47,48)

SHH podgrupa je nazvana po Sonic Hedgehog signalnom putu koji je uključen u patogenezu tumora. SHH podgrupa čini oko 30% dijagnostikovanih meduloblastoma. Postoje dva pika incidence, prvi pik je kod dece mlađe od 3 godine drugi kod dece starije od 16 godina, retki su u uzratu 3-16 godina. Odnos obolelih dečaka i devojčica je 1:1 sa blagom predominacijom muškog pola 1,5:1 kod mlađeg uzrasta. (28,38) Lokalizacija tumora je u hemisferama malog mozga ređe u srednjoj liniji mozga. SHH podgrupa meduloblastoma je jedina podgrupa gde su zastupljene sve histološke forme meduloblastoma. Najčešći histološki tip je dezmodoplastični/nodularni meduloblastom, a za ovu podgrupu je karakterističan i meduloblastom sa ekstenzivnom nodularnošću (MBEN). U SHH podgrupi dijagnostikuju se i klasični i krupnoćelijski/ anaplastični meduloblastom. (37,38,42,49)

Pacijenti sa Gorlinovim sindromom imaju mutaciju u PTCH1 tumor-supresornom genu, imaju predispoziciju za bazocelularni karcinom i razvojne anomalije što uključuje i predispoziciju za nastanak meduloblastoma. PTCH1 mutacija se javlja kod 25% do 30% SHH podgrupe meduloblastoma i to je najčešća mutacija u ovoj podgrupi. (39). Druge genetske anomalije u SHH signalnom putu su mutacije u SMO i SUFU kao i GLI2 i MYCN amplifikacija. Pojava ovih genetskih anomalija zavii od uzrasta u vreme postavljanja dijagnoze meduloblastoma. Mlađa deca često nose PTCH1 ili SUFU mutaciju. Adultnu SHH podgrupu meduloblastoma karakterišu PTCH1 i SMO mutacije. U SHH podgrupi najčešće je prisutna delecija 9q hromozoma na kome se nalazi PTCH gen. (43,44,45,50)

Prognoza je umerena izmedju WNT podgrupe sa dobrom prognozom ishoda bolesti i grupe 3 koja je sa lošom prognozom. U vreme postavljanja dijagnoze oko 15% do 20% pacijenata ima metastaze meduloblastoma. Petogodišnje ukupno preživljavanje je oko 75%. Uzrok ovakvog ishoda lečenja može biti histološka heterogenost SHH podgrupe gde su zastupljene različite forme meduloblastoma. Iako se dobri rezultati lečenja postižu

standardnim lečenjem kod najvećeg broja pacijenata sa SHH podtipom meduloblastoma, redefinisane terapijskog pristupa za ovu grupu pacijenata je neophodno. S obzirom da postoji heterogenost u grupi lečenje dece malog uzrasta sa dezmoplastičnim/ nodularnim meduloblastomom moguće je manje agresivnom terapijom čak i bez radioterapije dok je lečenje pacijenata sa MYCN i GLI2 amplifikacijom često sa lošom prognozom i pored intenzivnog lečenja kraniospinalnom radioterapijom i adjuvantnom hemioterapijom. (48,51)



Slika 5. Šematska distribucija prevalencije molekularnih podgrupa meduloblastoma u odnosu na različite starosne grupe (Gajjar AJ, Robinson GW. Medulloblastoma- translating discoveries from the bench to the bedside. Nat. Rev. Clin. Oncol.11,714-722)

Grupu 3 čini oko 25% meduloblastoma. Najčešće se javlja kod dece mlađeg uzrasta. Češće se javlja kod dečaka. Odnos muškog u odnosu na ženski pol je 2:1. Najčešća lokalizacija je četvrta moždana komora i srednja linija mozga. Histološke forme zastupljene u ovoj grupi su klasični meduloblastom i krupnoćelijski (large cell)/anaplastični meduloblastom. (37)

Za ovu grupu nisu karakteristične mutacije već aberacije koje uključuju MYC i OTX2 amplifikaciju. S obzirom da u grupi postoji visok nivo MYC amplifikacija, predloženo je

da ova podgrupa dobije naziv MYC tumori. Česte su strukturne promene na 1q hromozomu, gubitak 10q i 16q hromozoma. (43,44,45,49,52,53)

Metastaze u vreme postavljanja dijagnoze javljaju se kod velikog broja dece (40% - 45 %). Petogodišnje ukupno preživljavanje je oko 50%. Ova podgrupa tumora ima najlošiju kliničku prognozu zbog mlađeg uzrasta dece u vreme postavljanja dijagnoze, većeg broja pacijenata sa metastazama u vreme postavljanja dijagnoze, nepovoljne histologije (large cell/anaplastic) i prisustva MYC amplifikacije. Stoga su neophodna dalja istraživanja na polju molekularnih biomarkera i razumevanja patogeneze. Ova grupa predstavlja najveći izazov za lečenje jer je dosadašnje lečenje često bez efekta. (38)

Grupu 4 čini oko 35% meduloblastoma. Najčešće se javlja kod dece uzrasta oko 9 godina. Češće se javlja kod dečaka. Odnos muškog u odnosu na ženski pol je oko 3:1. Najčešća lokalizacija je četvrta moždana komora i srednja linija mozga. Histološke forme zastupljene u ovoj grupi su klasični meduloblastom i retko krupnoćelijski (large cell)/anaplastični meduloblastom. (37)

Aberacija hromozoma 17 je molekularno obeležje ove podgrupe iako se javlja i u grupi 3. Iako je ova podgrupa meduloblastoma najčešća biologija tumora za ovu podgrupu nije dobro poznata. Familijarni sindromi nisu karakteristični za ovaj podtip. Kod ove podgrupe karakteristična amplifikacija je MYCN što je razlika u odnosu na grupu 3 gde se javlja MYC amplifikacija. Najčešća mutacija koja se javlja u ovoj podgrupi je mutacija gena KDM6A. (39,43,44,45,49,53)

Metastaze u vreme postavljanja dijagnoze javljaju se kod 35% - 40 %. Petogodišnje ukupno preživljavanje je oko 75%. Pacijenti koji pripadaju ovoj podgrupi imaju srednju prognozu uz lečenje standardnom terapijom. (38)

Genetic profile	Histology	Prognosis
Medulloblastoma, WNT-activated	Classic	Low-risk tumour; classic morphology found in almost all WNT-activated tumours
	Large cell / anaplastic (very rare)	Tumour of uncertain clinicopathological significance
Medulloblastoma, SHH-activated, TP53-mutant	Classic	Uncommon high-risk tumour
	Large cell / anaplastic Desmoplastic / nodular (very rare)	High-risk tumour; prevalent in children aged 7–17 years Tumour of uncertain clinicopathological significance
Medulloblastoma, SHH-activated, TP53-wildtype	Classic	Standard-risk tumour
	Large cell / anaplastic	Tumour of uncertain clinicopathological significance
	Desmoplastic / nodular	Low-risk tumour in infants; prevalent in infants and adults
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH, group 3	Extensive nodularity	Low-risk tumour of infancy
	Classic	Standard-risk tumour
	Large cell / anaplastic	High-risk tumour
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH, group 4	Classic	Standard-risk tumour; classic morphology found in almost all group 4 tumours
	Large cell / anaplastic (rare)	Tumour of uncertain clinicopathological significance

Slika 6. Pregled najčešćih integrisanih dijagnoza meduloblastoma i klinička korelacija (tabela napravljena po uzoru na tabelu Klasifikacije tumora centralnog nervnog sistema Svetske zdravstvene organizacije (engleski World Health Organisation WHO, Acta Neuropathol (2016) 131:803–820 DOI 10.1007/s00401-016-1545-1)

1.4. Klinička slika

Za kliničku sliku karakteristični su simptomi i znaci koji se javljaju i kod drugih tumora i oštećenja zadnje lobanjske jame kod dece i omladine. Simptomatologija može biti različita zavisno od uzrasta deteta.

Povišen intrakranijalni pritisak uzrok je dobro poznate simptomatologije: glavobolja, mučnina i povraćanje. Glavobolje i povraćanje su izraženiji ujutru, tokom dana mogu biti slabijeg intenziteta. Povraćanje je u mlazu. Pregledom očnog dna može se videti staza tj edem papile očnog živca, nervus opticus. Nekada se pregledom očnog dna, fundusa, može videti samo bleđa papila nervus opticus, bez edema. Kod mlađe dece mogu biti prisutni razdražljivost, gubitak apetita, letargija, zaostajanje u razvoju. Kod odojčadi sa

nesraslim kranijalnim suturama hronično povećanje intrakranijalnog pritiska dovodi do makrocefalije. Kod odojčadi se može videti i fenomen zalazećeg sunca. To je pojava kada se pri pogledu na dole iznad dužice, irisa, vidi beli rub beonjače. Kod starije dece česti su umor, promene ponašanja i intermitentne glavobolje.

Cerebelarna simptomatologija izazvana je oštećenjem cerebeluma što dovodi do neuroloških poremećaja. Najčešće je prisutna ataksija, a zatim dismetrija, poremećena koordinacija pokreta, nistagmus. (17, 18, 54)

Neurološki simptomi mogu biti prisutni zbog širenja tumora u okolne normalne moždane strukture, pritiska i infiltracije. Indirektno tumor dovodi do opstrukcije drenaže cerebrospinalnog likvora najčešće u nivou Silvijevog akvedukta i četvrte moždane komore te do povećanja intrakranijalnog pritiska. Dvoslike ili diplopija mogu se javiti zbog oštećenja, pareze nervusa abducensa ili zbog infiltracije moždanog stabla. Druga simptomatologija je u zavisnosti od pravca širenja tumora, od tipa i funkcije zahvaćenog tkiva.

Zbog svega navedenog klinička slika može imati brz, akutni početak i burnu, bogatu simptomatologiju. Češće je simptomatologija subakutna i nespecifična, znaci povišenog intrakranijalnog pritiska indolentni, blagi, deca se leče pod sumnjom na gastroenteritis. (55, 56,57,58)

Meduloblastom ima tendenciju širenja duž ventrikularnog sistema i putem cerebrospinalne tečnosti. U vreme postavljanja dijagnoze 10 do 30% dece ima subarahnodnu diseminaciju. U tom slučaju prisutna je neurološka simptomatologija nastala zbog kompresije kičmene moždine na različitim nivoima i nervnih korenova, radikulopatije. Neki od simptoma su: bol u leđima, nemogućnost kontrolisanja stolice i mokrenja, otežan hod. (54,58)

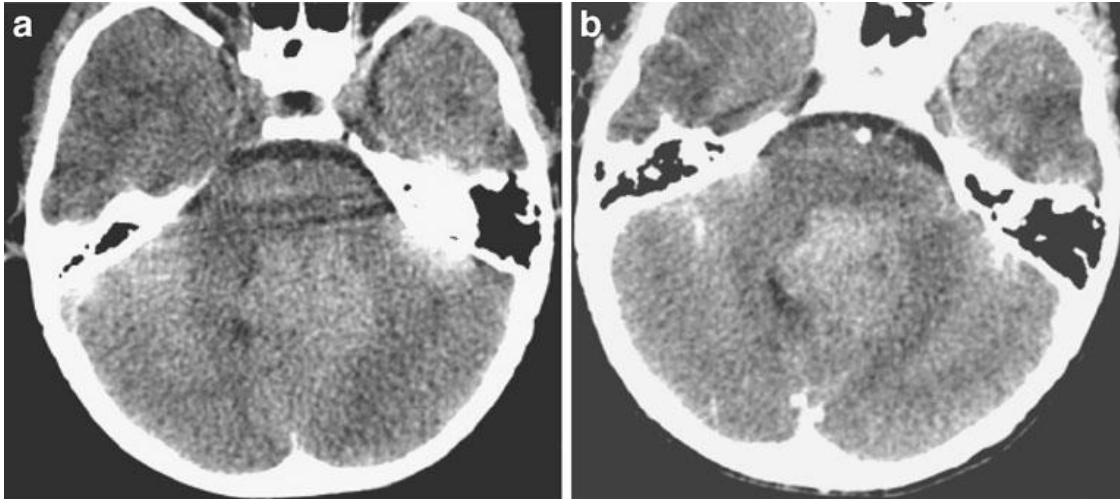
Metastaze meduloblastoma van CNS-a su veoma retke u vreme postavljanja dijagnoze iako je meduloblastom tumor mozga koji najčešće metastazira van CNS-a. Pre svega kosti potom limfne žlezde i unutrašnji organi su mesta gde se metastaze javljaju. Stoga najčešći simptomi su bol i otok kosti, patološka fraktura, uvećanje limfnih žlezda mada klinička slika može biti veoma raznolika. (59,60)

1.5. Dijagnostika

Najčešći tumori zadnje lobanjske jame su: meduloblastom, cerebelarni astrocitom, ependimom, gliom moždanog stabla i atipični teratoidni/rabdoidni tumor što je od značaja za diferencijalnu radiološku dijagnostiku.

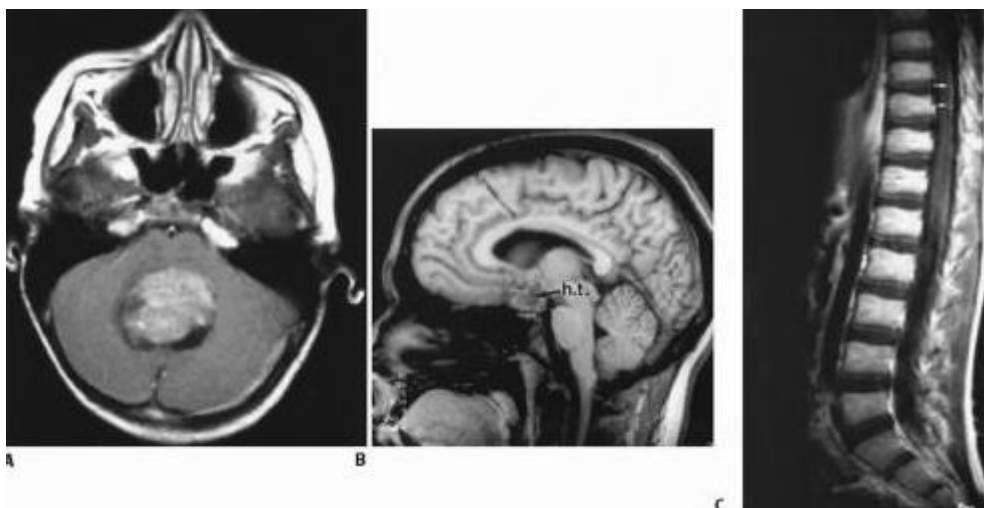
Oko 75% meduloblastoma javlja se u srednjoj liniji vermisa cerebeluma. Tumor ima osobinu da raste i ispunjava četvrtu moždanu komoru. Infiltrativni rast oko četvrte moždane komore je uobičajen i obično tumor zahvata brachium pontis i pod četvrte moždane komore i moždano stablo. Jedan od četiri tumora, meduloblastoma, potiče i raste iz cerebelarnih hemisfera. To su najčešće meduloblastomi dezmozoplastičnog histološkog podtipa.

Kompjuterizovana tomografija mozga (CT) je nekada prva linija dijagnostike za pacijente sa tumorima zadnje lobanjske jame zbog pristupačnosti pregleda u hitnim slučajevima. Tipična slika koja se dobija CT pregledom mozga je homogena cerebelarna masa u srednjoj liniji u predelu vermisa koja vezuje kontrast. Zbog visoke celularnosti i hiperhromatičnih jedara meduloblastomi su skoro uvek hiperintenzni ili izointenzni u odnosu na okolno moždano tkivo. Često je prisutan peritomorski vazogeni edem, kod oko 90-95 % pacijenata. U tumoru mogu biti prisutne kalcifikacije, u oko 20 %, ili ciste i polja nekroze, u oko 50 % slučajeva. Retko se viđa intratumorska hemoragija. U tim slučajevima prisutno je nehomogeno vezivanje kontrasta. (18, 27,61)



Slika 8. CT nalaz meduloblastoma kod dvogodišnjeg dečaka (a) aksijalni presek bez kontrasta (b) aksijalni presek nakon administracije kontrastnog sredstva Nalaz ukazuje na tumorsku masu u zadnjoj lobanjskoj jami koja se širi u IV moždanu komoru. Lezija je hiperatenuisana na studiji bez kontrasta i homogeno vezuje kontrast nakon administracije (Eran A., Ozturk A., Aygun N., Medulloblastoma: atypical CT and MR findings in Children, *Pediatr Radiol* 2010. 40: 1254-1262)

Pregled mozga magnetnom rezonancom (MR) danas se smatra standardom i obaveznim pregledom u dijagnostici meduloblastoma pre započinjanja operativnog lečenja. Nalaz MR pregleda je prisustvo dobro ograničene, tipično solidne lezije sa uniformnim ili što je ređe prisutno nehomogenim vezivanjem kontrasta. Na T1 sekvenci tumor je izo ili hipointenzan. Na T2 sekvenci solidni deo tumora je najčešće hiperintenzan ređe izointenzan u poređenju sa okolnom sivom moždanom masom, a nalazi se na skali intenziteta između sive i bele moždane mase. Ovakav nalaz intenziteta signala ukazuje na visoku celularnost tumora. Heterogenost signala ukazuje na prisutne ciste i kalcifikacije u tumoru. Ciste su obično male i multiple, ređe solitarne. Viđaju se relativno često u oko 50% slučajeva. (18, 27,61)



Slika 9. Medulloblastoma klasično potiče iz vermisa cerebeluma (A,B), sa znacima subarahnoidalnog širenja u hipotalamični region (B) i duž kičmene moždine (C) (Kun LE, MacDonald S, Tarbell NJ. Tumors of the posterior fossa and the spinal canal. In: Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE. (editors) Pediatric Radiation Oncology. 5th edition. Wolters Kluwer/Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia. 2011. pp53-84)

Medulloblastom je klasični primer tumora CNS-a udružen sa širenjem u cerebrospinalnu tečnost (engleski cerebrospinal fluid-CSF) i metastaziranjem.

Citologija CSF, citološki pregled likvora na prisustvo malignih ćelija, je neophodan dijagnostički pregled radi određivanja stadijuma bolesti i daljeg lečenja. Može se uraditi inicijalno pre operativnog lečenja ili u postoperativnom periodu pre započinjanja daljeg lečenja. Najbolje vreme za lumbalnu punkciju i analizu likvora je 10 do 14 dana posle obavljenog operativnog lečenja zbog mogućeg lažno pozitivnog nalaza u ranom postoperativnom periodu. Preporuka je da se citološki pregled i lumbalna punkcija urade posle MR pregleda kičme jer prisustvo krvnih produkata nakon lumbalne punkcije može dovesti do lažno pozitivnih MR rezultata. (18)

Subarahnoidne metastaze medulloblastoma, leptomeningealna diseminacija, mogu biti prisutne u vreme postavljanja dijagnoze. Koeller and Rushing objavili su da se subarahnoidna diseminacija bolesti inicijalno javlja se kod 10% do 30% dece. (62) Kortman i saradnici iznose podatak da se subarahnoidna diseminacija javlja kod 20% do

35%. (63) Češće su spinalne u regiji torakalne ili lumbosakralne kičme ređe u mozgu u subependimalnoj regiji moždanih komora. (62,63)

Pregled cele kičme magnetom rezonancom (MR) danas se smatra imperativom, obaveznim pregledom. Može se uraditi pre hirurškog, operativnog lečenja, ili u postoperativnom periodu. Ako se obavlja u postoperativnom periodu preporuka je da se uradi 10 do 14 posle učinjene operacije, kako bi se izbegla pogrešna interpretacija nalaza, zbog prisustva krvnih produkata ili tkivnog detritusa koji mogu dati sliku lažnih metastaza. (18)

Na MR pregledu patološke promene vezuju kontrast i vidljive su na postkontrastnoj T1 sekvenci. U literaturi se opisuju kao drop metastaze ili kontrast vezujuće “sugar coating” promene. Sumnja da postoje vidljive metastaze potvrđuje se njihovim prisustvom na aksijalnim presecima. Tanki preseki u T2 sekvenci mogu biti od koristi za dijagnostiku malih nodulusa kod kojih sa sigurnošću ne možemo govoriti o leptomenigealnom širenju. U tom slučaju procena se vrši uz dodatne T1 kontrastne sekvence. (18,27)

MR pregledi mozga i cele kičme neophodni su pregledi tokom kontrolisanja bolesti, a posle sprovedenog onkološkog lečenja.

MR spektroskopijom (MRS) dobijaju se podaci o biohemijском profilu tumora. Tokom pregleda posmatraju se koncentracije holina i N acetilaspertata i na osnovu nalaza daju se zaključci o postojanju tumora i stepenu tumorske proliferativnosti. Tumorsko tkivo poseduje povišenu koncentraciju holina a redukovan nivo N acetilaspertata. Stepenu koncentracije holina direktno je proporcionalan stepenu proliferativnosti tumorskih ćelija. Visoka koncentracija holina ukazuje na visoku proliferativnost tumorskih ćelija. Zadnjih godina objavljuju se podaci o povezanosti povišene koncentracije taurina u tkivu meduloblastoma u poređenju sa drugim tumorima zadnje lobanjske jame što daje mogućnost diferencijalne dijagnostike i dijagnostike meduloblastoma magnetnom spektroskopijom. (64,65)

Takođe imidžing modaliteti, kao što je pregled magnetnom rezonancijom sa magnetnom spektroskopijom i pozitron emisiona tomografija navode se kao korisni u diferencijalnoj dijagnostici recidiva meduloblastoma i postterapijske nekroze. Postradijaciona nekroza

poseduje nizak nivo holina za razliku od tumorskog tkiva te se ovaj nalaz koristi u diferencijalnoj dijagnostici. Stoga se MRS koristi kako u inicijalnoj dijagnostici tako i kao dopunska imidžing procedura tokom kontrola lečenih pacijenata. (18,27)

Kada govorimo o dijagnostici dece i omladine moramo uzeti u obzir da se radi o pacijentima različitog starosnog doba. Tokom dijagnostičkih procedura neophodno je prilagođavanje pozicioniranja potrebama pregleda ali često i sedacije i anestezije posebno za procedure koje vremenski dugo traju. (66)

Dijagnostika metastaza van CNS-a je raznolika u zavisnosti od simptomatologije. Zbog izuzetno malog procenta javljanja nije rutinski predviđena u inicijalnoj dijagnostici i tokom redovnih kontrola lečenih pacijenata sa meduloblastomom. Kod sumnje na infiltraciju koštane srži indikovana je scintigrafija skeleta a potom zavisno od prisustva pozitivnog nalaza dalja dijagnostika klasičnim radiografijama, MR pregledom, nekada u kombinaciji sa CT pregledom. Ostala dijagnostika po sistemima i organima je u zavisnosti od prisustva simptoma bolesti. (54,59,67, 68, 69,70)

1.6. Klinički parametri kao faktori prognoze

Određivanje kliničkih parametara kao faktora prognoze, stratifikacija prema riziku ili stažiranje (staging) pacijenta postoperativno a pre započinjanja daljeg onkološkog lečenja smatra se ključnim u lečenju meduloblastoma.

Važeća stratifikacija, stažiranje pacijenata kao obavezne preglede zahteva MR mozga i cele kičme sa i bez gadolinium kontrastnog sredstva i analizu cerebrospinalne tečnosti na maligne ćelije. (27,71) Preporuka je da se MR mozga u postoperativnom periodu radi procene ekstenzivnosti hirurške resekcije uradi u ranom postoperativnom periodu, idealno tokom prvih 24 časa, ali je prihvatljiv i period do 72 časa. (18) Preporuka je da se punkcija likvora radi u lumbalnom regionu jer je medijum mnogo senzitivniji za detekciju diseminovane bolesti, prisustva malignih ćelija, od ventrikularnog. Preporuka je da se pregled likvora na maligne ćelije radi dve nedelje posle učinjenog operativnog lečenja da bi se sprečila lažno pozitivna citologija u ranom postoperativnom periodu. Takođe je preporuka da se lumbalna punkcija i pregled likvora rade neposredno posle učinjenog MR pregleda cele kičme, o čemu je rečeno u poglavlju o dijagnostici meduloblastoma.

Kontraindikacije za lumbalnu punkciju, na primer u slučaju povišenog intrakranijalnog pritiska, moraju se razmotriti sa posebnom oprežnošću. (18, 27, 72)

Nalaz prisustva malignih ćelija u CSF je osnova za dalju stratifikaciju, stažiranje, pacijenta i izbor optimalne terapije, s obzirom da gotovo jedna trećina dece ima potvrdu diseminovane bolesti u momentu dijagnostike, o čemu je rečeno u poglavlju o dijagnostici meduloblastoma.

Od kada je prvi put objavljena 1969.godine klinička klasifikacija po Changu je korišćena za kliničko stažiranje pacijenata. Klasifikacija je nastala u eri pre korišćenja CT pregleda mozga i bila je zasnovana na parametrima veličine tumora i invazivnosti primarnog tumora na osnovu operativnog nalaza, T stadijum, i parametrima o širenju van zadnje lobanjske jame, M stadijum. (18,27, 73,74).

Changova klasifikacija meduloblastoma

- T1 tumor < 3 cm u dijametru klasične lokalizacije koja podrazumeva vermis, krov IV moždane komore i redje cerebelarne hemisphere
- T2 tumor dijametra 3 cm i veći, infiltriše susedne, okolne strukture ili delimično ispunjava IV moždanu komoru
- T3 stadijum podeljen je na dve podgrupe: T3a i T3b
- T3a tumor infiltriše dve susedne strukture ili kompletno ispunjava IV moždanu komoru sa širenjem u Silvijev kanal, foramen Megendie ili Luschka, što dovodi do internog hidrocefalusa
- T3b tumor potiče sa poda IV moždane komore ili moždanog stable i ispunjava IV moždanu komoru
- T4 tumor se dalje širi kroz Silvijev kanal u treću moždanu komoru i srednji mozak ili se širi u pravcu gornjeg dela vratne kičme

- M0 nema pristunih makroskopskih subarahnoidalnih ili hematogenih metastaza
- Mx nema podataka o diseminaciji
- M1 postoji prisustvo mikroskopskih tumorskih ćelija u cerebrospinalnoj tečnosti
- M2 postoji prisustvo makroskopskih metastaza u subarahnoidalnom prostoru cerebeluma ili cerebrumu, u trećoj ili lateralnim moždanim komorama
- M3 makroskopske metastaze u spinalnom subarahnoidalnom prostoru
- M4 prisustvo metastaza van cerebrospinalnog aksisa

Klasifikacija meduloblastoma po Changu modifikovana je od strane J. Langstona 1988.

(18)

- T1 tumor < 3 cm u dijametri
 - T2 tumor > ili = 3 cm u dijametri
 - T3a tumor > 3cm u dijametri sa širenjem
 - T3b tumor > 3cm u dijametri sa nedvosmislenim širenjem u moždano stablo
 - T4 tumor > 3cm > 3cm u dijametri sa širenjem kroz Silvijev akvedukt i/ili nadole kroz foramen magnum (van posteriorne fose)
-
- M0 nema pristunih makroskopskih subarahnoidalnih ili hematogenih metastaza
 - M1 tumorske ćelije prisutne u cerebrospinalnoj tečnosti
 - M2 makroskopske metastaze (intrakranijalni tumor van primarne lokalizacije) u Silvijevom akveduktu i/ili u subarahnoidalnom prostoru ili u trećoj komori, Luškinom foramenu ili lateralnim moždanim komorama
 - M3 makroskopske metastaze u spinalnom subarahnoidalnom prostoru
 - M4 prisustvo metastaza van cerebrospinalnog aksisa (na primer koštan srž, kosti)

T stažiranje danas ima samo istorijsku ulogu i više se ne koristi za kliničko stažiranje.

Na osnovu dosada objavljivanih rezultata savremena literatura nema podatke koji bi ukazali na ulogu T parametra kao nezavisnog faktora prognoze. Poređenjem serije tumora u ranoj fazi (definisano kao M0 sa totalnom ili subtotalnom resekcijom) sa serijom uznapredovalih tumora dobijeni su podaci o istom kliničkom ishodu kod pacijenata sa invazijom moždanog stabla (T3b) u odnosu na grupu pacijenata bez invazije moždanog stabla (T1- T3a). (18, 75,76)

Changova klasifikacija metastaza, M stadijum i dalje predstavlja visoko značajni prognostički faktor. Jedan je od parametra na osnovu kojih se pacijent stratifikuje i određuje terapijski pristup. Rezultati lečenja značajno zavise od prisustva ili odsustva metastatske bolesti. (18,27,75,76,77)

Veliki savremeni klinički trajali i standardni pristup definisali su dve kategorije bolesnika sa meduloblastomom. Grupu standardnog rizika kojoj pripadaju bolesnici koji ispunjavaju sve navedene parametre: stariji uzrast od 3 godine, bez prisustva metastatske bolesti, sa učinjenom totalnom resekcijom (gross total resection) kada na postoperativnom MR imidžingu nema vidljivog rezidualnog tumora, skoro totalnom resekcijom (near total resection) ili minimalnom rezidualnom resekcijom, kada je učinjeno više od 90% resekcije prema proceni ,sa postoperativnim rezidualnim tumorom manjim od 1,5 cm² verifikovano ranim postoperativnim MR imidžingom.

Druga grupa je grupa visokog rizika kojoj pripadaju bolesnici koji ispunjavaju sledeće parametre: uzrast manji od 3 godine, prisustvo metastatske bolesti na osnovu CSF citologije ili neuroimidžinga, sa postoperativno rezidualnim tumorom većim od 1,5 cm². S obzirom da uzrast predstavlja jedan od veoma bitnih faktora prognoze preporuka je da se sva deca uzrasta mlađeg od tri godine svrstavaju u grupu visokog rizika (56,78, 79, 80, 81,82,83).

U stratifikaciju , stažiranje, bolesnika uključena je i patohistologija kada je zaključeno da large cell (krupnoćelijski) i anaplastični meduloblastom predstavljaju veliki rizik za relaps bolesti. (27,29, 56).

Molekularni podtip meduloblastoma još uvek nije obavezan klinički parametar na osnovu kog se određuje lečenje mada novi protokoli i preporuke za lečenje meduloblastoma implementiraju i nova biološka saznanja o meduloblastomu. Ako se bolesnici leče prema protokolu koji uključuje i stažiranje na osnovu molekularnog podtipa, uz sve druge prognozne parametre koje smo naveli, u grupu povoljne prognoze svrstavaju se bolesnici WNT podgrupe meduloblastoma sa ekspresijom beta katenina. U grupu visokog rizika sa nepovoljnom prognozom svrstavaju se pacijenti sa MYC amplifikacijom, molekularnom podgrupom 3 ili SHH podgrupom sa p53 mutacijom (27, 39,44,56,84).

1.7. Lečenje

Standardno lečenje meduloblastoma podrazumeva operativno lečenje, kraniospinalnu radioterapiju i hemioterapiju. Ovakvim terapijskim pristupom na osnovu savremenih protokola lečenja postižu se odlični rezultati lečenja. Ukupno preživljavanje za decu stariju od 3 godine iznosi 70% i više. Visoke rezultate lečenja nije moguće postići bez iskusnog multidisciplinarnog tima koji čine neuroradiolog, neurohurg, patolog, radijacioni onkolog i pedijatar onkolog edukovani za potrebe neuroonkologije uz poštovanje referentnih protokola i preporuka lečenja i postojanja neophodnih medicinskih resursa. (28,56,57,79,82,85,86)

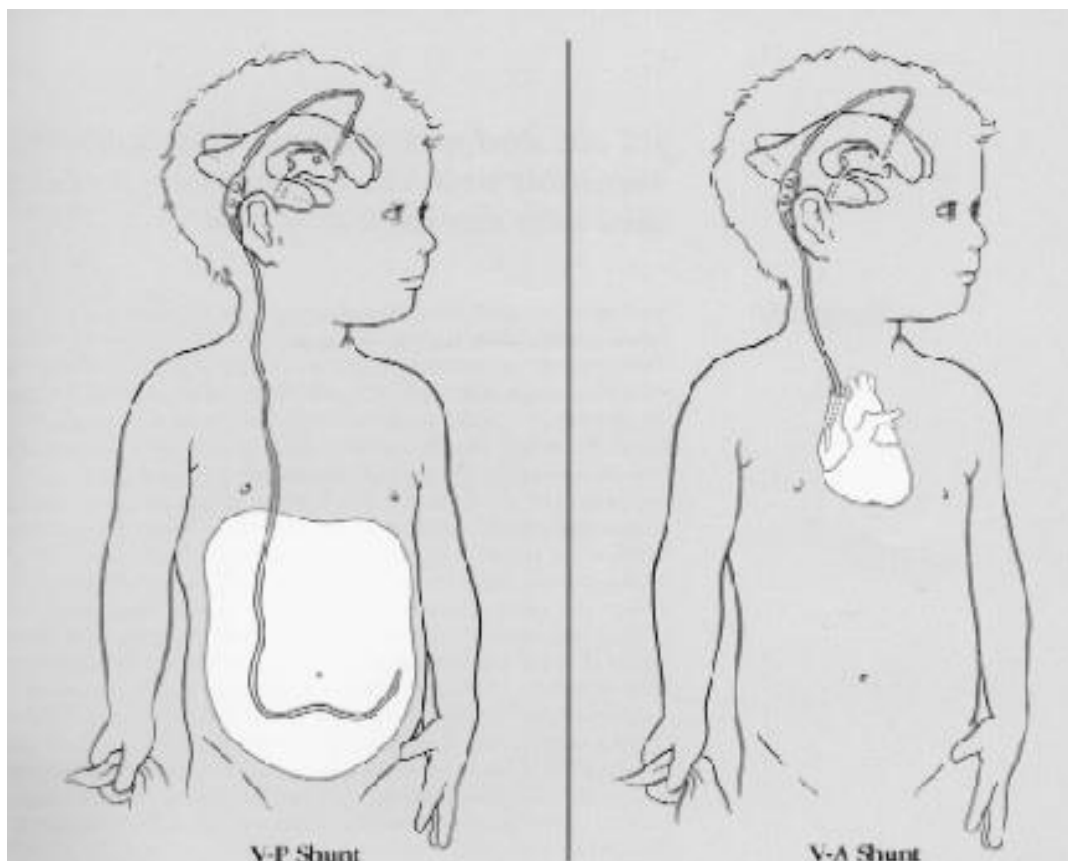
Lečenje meduloblastoma dečijeg uzrasta zahteva delikatan balans između potrebe da se intenzivira terapija za određenu grupu pacijenata i želje da se redukuje potencijalno neurotoksična terapija i rizik od sekundarnih maligniteta, kao i da se kod što većeg broja pacijenata očuvaju kognitivne, psihološke i endokrine funkcije, što će im omogućiti adekvatan kvalitet života (86).

1.7.1. Hirurgija

Lečenje meduloblastoma započinje hirurškim tretmanom koji ima trojaku ulogu:

1. Regulisanje povišenog intrakranijalnog pritiska i omogućavanje normalnog protoka cerebrospinalne tečnosti, likvora.
2. Biopsija tumorskog tkiva za patohistološku dijagnostiku
3. Maksimalno odstranjenje tumorskog tkiva uz nisku stopu smrtnosti i komplikacija

U zavisnosti od lokalizacije i veličine tumora nekada je u prvom aktu kao urgentno lečenje neophodno uraditi eksternu ventrikularnu drenažu, ventrikularni šant (shunt) ili ventrikulostomiju treće moždane komore. Procedure kojima se smanjuje intrakranijalni pritisak ili kojima se rešava obstrukcija u nivou Luškinovog otvora (foramen Luschka), Mažendijevog otvora (foramen Magendie) ili Slivijevog akvedukta (aqueduct of Sylvius) nekada je potrebno uraditi pre tumorske resekcije. Rutinsko korišćenje ventrikuloperitonealnog šanta radi smanjenja intrakranijalnog pritiska pre kraniotomije zadnje lobanjske jame rezultiralo je smanjenim operativnim morbiditetom i mortalitetom što je primećeno još pre 40 godina kada je ova metoda uvedena u praksu. Oko 20% do 30% bolesnika ima potrebu za kontinuiranom ventrikulo-peritonealnom drenažom (ventriculo-peritonealni shunt), zbog posledica ožiljaka na putu cerebrospinalne tečnosti (likvora). Loše funkcionisanje sistema za derivaciju likvora ili infekcija šanta mogu uticati na dugoročno preživljavanje. Neophodna revizija ili zamena šanta bude urađena kod oko 25% dece u prvih pet godina po inserciji. Stoga se u mnogim akademskim pedijatrijskim neurohirurškim centrima kao standardna procedura, a ako je potrebno, pre resekcije tumora plasira ventrikularni dren (ventrikulostoma). Posle učinjene resekcije tumora procenjuje se potreba za plasiranjem stalnog šanta koji se ugradi kod 20% do 25% bolesnika. (11,18, 27,76, 87,88,89)



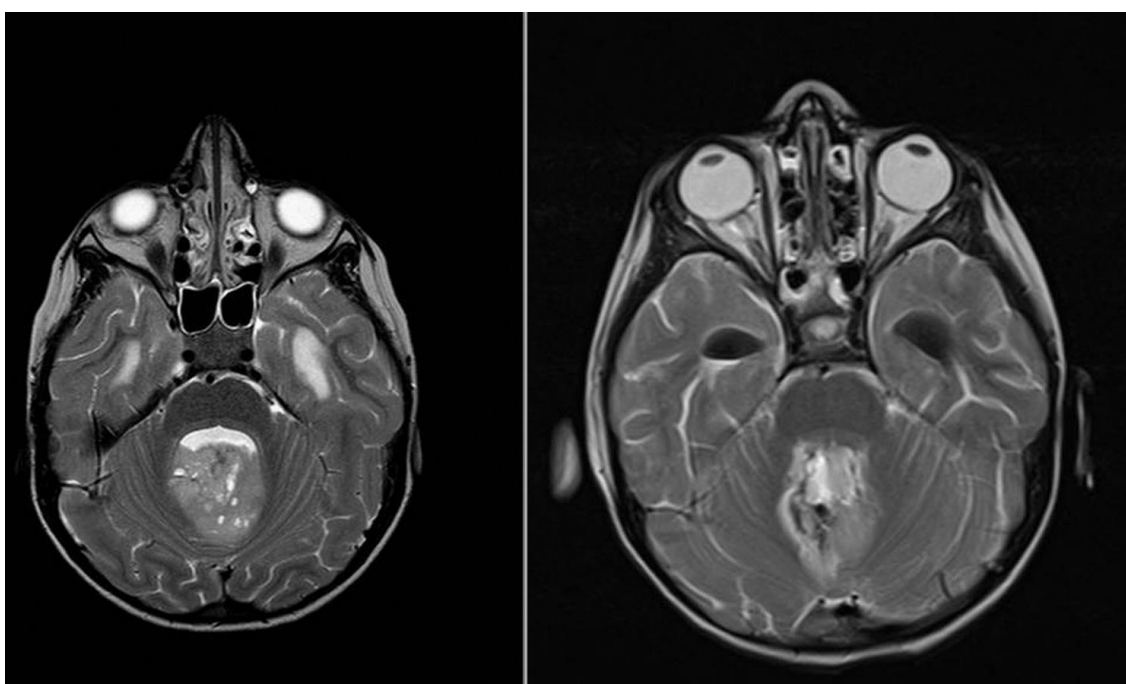
Slika 10. VP i VA Shunt (Paulino AC, Current Multimodality Management f Medulloblastoma, Curr Probl Cancer 2002;26:317-356.)

Hirurška resekcija medulloblastoma je fundamentalni deo lečenja. Maksimalno razumna hirurška resekcija predstavlja osnov savremenog lečenja. Resekcija može biti: totalna resekcija (gross total resection) kada na postoperativnom MR imidžingu nema vidljivog rezidualnog tumora, skoro totalna resekcija (near total resection) ili minimalna rezidualna resekcija, kada je učinjeno više od 90% resekcije prema proceni hirurga i kada se na postoperativnom MR imidžingu vidi rezidua manja od $1,5\text{cm}^2$, subtotalna resekcija kada je učinjeno 51% do 90% resekcije tumorke mase, parcijalna resekcija kada je odstranjeno 11% do 50% tumora i biopsija kada je odstranjeno manje od 10% tumora.

Zahvaljujući tehničkom napretku neurohirurgije uključujući upotrebu mikrohkirurških instrumenata, korišćenje stereotaksične kompjuterski potpomognute navigacije, intraoperativni ultrazvuk i u nekim slučajevima monitoring evociranih potencijala moždanog stabla, omogućen je radikalniji hirurški pristup sa niskom stopom perioperativnog mortaliteta i zadovoljavajućim kliničkim stanjem bez ozbiljnijih

neuroloških deficita postoperativno. Perioperativni mortalitet danas je manji od 1% do 2% što predstavlja značajan napredak u odnosu na raniji mortalitet od 25-30%. (18,76)

Kod bolesnika sa rezidualnim tumorom posle prve hirurške resekcije ako je moguće potrebno je uraditi sekundarnu resekciju. Preporuka je da se druga operacija obavi unutar dve nedelje posle prve hirurške intervencije. Ako se postigne da reziduani tumor ne bude veci od 1,5cm² uz povoljne ostale prognozne parametre moguće je da bolesnik bude stratifikovan u grupu umerenog rizika što je od značaja kako za izbor daljeg lečenja tako i za očekivani ishod bolesti. (27)



Slika 11. Subtotalna resekcija: Levo je bazalni MRI (Flair sekvence) (Massimino M, Biassoni V, Gandola L, Garre ML, Gatta G, Giangaspero F, Poggi G, Rutkowski S. Childhood medulloblastoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 105 (2016) 35–51)

Stepen hirurške resekcije medulloblastoma najbolje se procenjuje ranim MR pregledom mozga, 48 sati posle operacije, prema drugim izvorima idealno tokom prvih 24 časa, ali je prihvatljiv i period do 72 časa. Savremeni protokoli lečenja radi stažiranja bolesnika prema faktorima prognoze gde spada i vrsta hirurške resekcije daju precizna uputstva kako i kada u postoperativnom periodu uraditi MR endokranijuma (18, 27, 56).

Adherentnost meduloblastoma za četvrtu moždanu komoru i moždano stablo otežava totalnu ekstirpaciju ali edukovani neurohirurzi usmereni na pedijatriju, eksperti u svom poslu, često su u mogućnosti da postignu totalnu ekstirpaciju tumora bez posledica u smislu ozbiljnog morbiditeta to jest bez značajnih neuroloških sekvela. Operativni mortalitet smanjen je na 2% i manje u specijalizovanim pedijatrijskim neurohirurškim centrima. Agresivna hirurgija je udružena sa značajnim morbiditetom. (27, 76, 90, 91, 92)

Komplikacije u postoperativnom periodu su infekcije, mehaničke komplikacije kao što je curenje likvora i pseudomeningocele, sindrom cerebelarnog mutizma ili sindrom zadnje lobanjske jame koji se javlja kod 15% do 25% bolesnika posle učinjene kraniotomije zadnje lobanjske jame, Karakteristično je da se mutizam javlja 48-72 sata posle resekcije tumora, i udružen je sa ozbiljnim cerebelarnim deficitom kao što je: dismetrija, trunkalna ataksija, hipotonija, pareza, promene raspoloženja, emocionalna nestabilnost, ređe problemi sa disanjem. Patofiziološki mehanizmi koji dovode do ovog poremećaja nisu potpuno razjašnjeni. Pretpostavlja se da je uzrok oštećenje nervnih puteva u retikularnoj substanci. Postoji nekoliko faktora rizika za pojavu ove komplikacije, a najvažniji je zahvatanje moždanog stabla, postoperativni edem, zatim lokalizacija tumora u srednjoj liniji, mlađe životno doba, incizija vermisa, radikalna resekcija Neurološko poboljšanje je obično brzo i dramatično a nekada su tegobe prisutne mesecima posle hirurškog lečenja. Prosečno trajanje cerebelarnog mutizma je 7-8 nedelja. Preporuka je da se nastavi sa agresivnim kurativnim lečenjem bez obzira na nepovoljno neurološko stanje deteta s obzirom da se očekuje neurološko poboljšanje tokom lečenja. (27, 91, 92, 93, 94, 95)

1.7.2. Hemioterapija

Adjuvantna i neoadjuvantna hemioterapija danas predstavljaju nezaobilazno standardno lečenje dece sa meduloblastomom. Primena hemioterapije uz lečenje radioterapijom dovela je do povećanja stope preživljavanja pacijenata sa meduloblastomom kao i dala mogućnost za smanjenje doze radioterapije za pacijente standardnog rizika. Kod dece malog uzrasta primena hemioterapije omogućila je da se izbegne primena radioterapije kod pacijenata niskog rizika. Kombinacija više lekova u hemioterapijskim protokolima koristi se da bi se pojačala efikasnost sinergističkim delovanjem lekova kao i da bi se sprečila rezistencija na lek.

Protokol koji predviđa osam ciklusa hemioterapije u sastavu cisplatne, CCNU i vinkristina se najčešće primenjuje kao terapija održavanja posle sprovedene zračne terapije. Za pacijente standardnog rizika ovaj vid lečenja omogućava uspešne rezultate lečenja. (82,96,97) Modifikovana terapija održavanja sa cisplatinom, cyclophosphamidom i vinkristinom pokazala je istu efektivnost i toksičnost. (82,98)

Za pacijente visokog rizika nema standardnog režima hemioterapije. Posle sprovedene zračne terapije visokodozna hemoterapija na bazi cyclophosphamida sa autologom transplantacijom primarnom stem ćelijom primenjuje se za lečenje pacijenata sa standardnim i visokim rizikom u okviru multicentričnih studija. Rezultati ovakvog lečenja su za sada zadovoljavajući i ohrabrujući. (82,99)

Za decu mlađeg uzrasta više različitih hemioterapijskih režima od strane različitih pedijatrijskih studijskih onkoloških grupa je u upotrebi. Svi oni imaju za cilj da izbegnu primenu radioterapije. U najvećem broju protokola vinkristin, cisplatin, carboplatin, etopozid i cyclophosphamid se koriste u različitim kombinacijama dok se metotreksat ređe koristi. (82,100, 101, 102) Kod dece mlađeg uzrasta primenjuje se i hemioterapija sa autologom transplantacijom stem ćelije. Dosadašnji rezultati nisu superiorniji u odnosu na konvencionalnu hemioterapiju za pacijente sa niskim rizikom.

Iako se vinkristin tradicionalno koristi tokom radioterapije postoje dokazi da primena vinkristina jednom nedeljno tokom radioterapije nema uticaja na bolje preživljavanje. (56, 99)

Za rekurentni meduloblastom brojne studije su pokazale efektivnost primenjene hemioterapije primenom jednog leka, kombinacije lekova i visokodozne hemioterapije sa transplantacijom primarnom stem ćelijom. Dugotrajna kontrola bolesti retko se može uspostaviti uprkos agresivnoj hemioterapiji sa visokim dozama lekova i ponovnoj lokalnoj zračnoj terapiji. (18, 103)

Prilikom izbora režima hemioterapije moraju se razmotriti i neželjena dejstva uključujući aplaziju koštane srži i rizik od infekcije. Kontrolisanje oštećenja sluha je neophdno kod primene derivata platine, posebno u kombinaciji sa radioterapijom. Težak gubitak apetita nekada sa potrebom ishrane putem sonde može se očekivati kod primene CCNU i ostalih

citostatika. Vinkristin uobičajeno izaziva opstipaciju i neurotoksičnost. Kontrola laboratorijskih analiza je obavezna posebno kada se određuje nivo leukovorina. Praćenje neželjenih efekata i po potrebi redukcija doze citostatika ili zamena leka i primena alternativnih citostatika je nekada neophodna.(82)

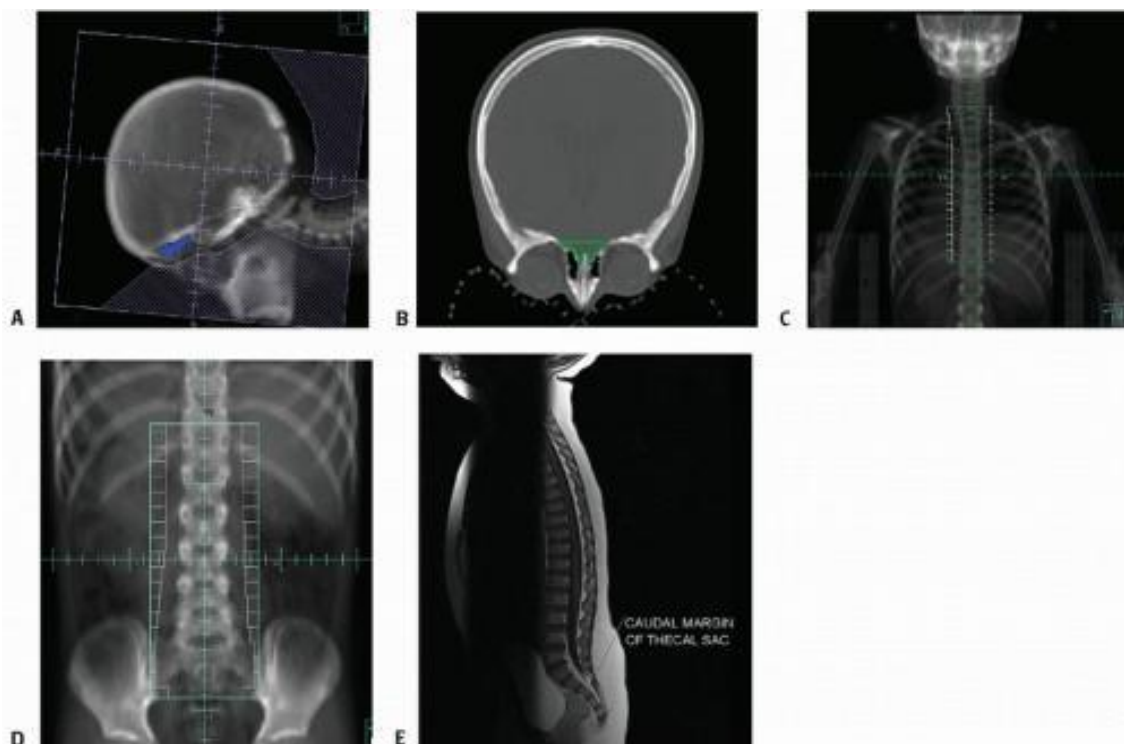
Svoje mesto u savremenom lečenju meduloblastoma hemioterapija je dobila na osnovu rezultata prospektivnih trajala sprovedenih sedamdesetih do devedesetih godina prošlog veka. Trajal CCG 942 sproveden od strane Children's Cancer Group (CCG) za rezultat je imao bolje preživljavanje bolesnika sa metastatskim i lokalno invazivnim meduloblastomom lečenih hemioterapijom posle sprovedene zračne terapije u poređenju sa grupom bolesnika kod kojih je sprovedena samo radioterapija. Hemioterapija je davana u sastavu lomustin, vinkristin i prednizolon. (56,104) SIOP I trajal sproveden od strane Internacionalnog udruženja za pedijatrijsku onkologiju (International Society for Pediatric Oncology- SIOP) poredio je rezultate lečenja dve grupe pacijenata. One koji su lečeni samo radioterapijom i one koji su imali hemioterapiju u sastavu lomustin i vinkristin posle sprovedene radioterapije. Rezultat je bio značajno bolje preživljavanje pacijenata koji su imali radioterapiju i hemioterapiju koje se tokom dužeg vremena izjednačavalo. (56,105) Packer sa svojom grupom objavio je rezultat petogodišnjeg preživljavanja do progresije bolesti (PFS) od 90% za pacijente sa lokalizovanim meduloblastomom. Protokol je predviđao nedeljni vinkristin tokom radioterapije, a posle radioterapije primenu osam ciklusa hemioterapije u sastavu cisplatina, lomustin i vinkristin. (56,106) Potom su sprovedeni trajali koji su uveli neoadjuvantnu hemioterapiju: SIOP III, SFOP i trajal GPOH-HIT-91 koji je potvrdio značajno bolje preživljavanje kod bolesnika koji su lečeni postoperativnom radioterapijom i potom adjuvantnom hemioterapijom. (18, 96) Dalja istraživanja uvode grupe standardnog i visokog rizika, HIT SIOP PNET 4 trajal, i najnoviji SIOP PNET 5 klinički trajal koji prvi put uključuje i molekularne podgrupe meduloblastoma. Multidisciplinarni pristup i hemioterapija kao obavezni vid lečenja ostaju prisutni do danas. (27)

1.7.3. Radioterapija

Meduloblastomi su veoma radiosenzitivni tumori. Obzirom na biologiju tumora, i skolonost za kraniospinalnu diseminaciju sprovodi se zračna terapija celog kraniospinalnog aksisa uz „boost” zračnu terapiju na zadnju lobanjsku jamu.

Potreba za ozračivanjem cele kraniospinalne osovine, aksisa, prepoznata je davno, pre više od pedeset godina. Landberg i saradnici iz Univerzitetske bolnice Lung u Švedskoj došli su do zaključka da je volumen zračenja CNS-a povezan za stopama desetogodišnjeg preživljavanja. Posle sprovedene zračne terapije samo zadnje lobanjske jame desetogodišnje preživljavanje iznosilo je 5%, kada je zračena zadnja lobanjska jama i spinalni kanal desetogodišnje preživljavanje iznosilo je 15%, a u grupi bolesnika gde je sprovedena kraniospinalna zračna terapija desetogodišnje preživljavanje iznosilo je 53%. (18,93) Castro, Vita i saradnici takodje su dokazali da je preživljavanje povezano sa zračnim volumenom. Petogodišnje stope preživljavanja iznosile su 50% u grupi zračenih kraniospinalnom tehnikom, 20% u grupi kod kojih je zračen samo kranijum i 0% kod pacijenata kod kojih nije sprovedena zračna terapija. (18,54,93)

Tehnika kraniospinalne radioterapije je u širokoj upotrebi od šezdesetih godina prošlog veka. Za decu stariju od tri godine kraniospinalna radioterapija sa dodatnom, boost radioterapijom na zadnju lobanjsku jamu ili ležište tumora, a posle tumorske resekcije je izuzetno bitan i nezaobilazni deo lečenja meduloblastoma.



Slika 12. Kraniospinalna radioterapija (CSI) A: lateralni kranijalni volumen definisan je tako da obuhvati subarahnoidalni prostor. Obratiti pažnju na kribriformnu ploču koja je obeležena na slici B. C: posteriorni spinalni volumen podeljen je na gornju torakalnu kičmu sa lateralnim marginama koje dozimetrijski uključuju neuralne otvore. D: posteriorni spinalni volumen za donju lumbosakralnu kičmu uključujući „flair” da bi obuhvatili sakralne neuralne foramene. E: MRI prikaz donje granice tekalne kese. (Kun LE, MacDonald S, Tarbell NJ. Tumors of the posterior fossa and the spinal canal. In: Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE. (editors) Pediatric Radiation Oncology. 5th edition. Wolters Kluwer/Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia. 2011. pp53-84)

Za ovu grupu bolesnika, koja su prema kliničkim parametrima svrstana u grupu umerenog rizika transkutana kraniospinalna radioterapija sa dozom od 23,4 Gy i boostom na zadnju lobanjsku jamu do ukupne doze od 54 do 55,8 Gy konvencionalnim režimom frakcioniranja smatra se standardnim lečenjem. (98,99)

Randomizovani multicentrični trajal poredio je efikasnost konvencionalno frakcionirane radioterapije standardnim dozama i hiperfrakcionirane radioterapije sa dozama od 36 Gy kraniospinalno 60 Gy na zadnju lobanjsku jamu, sa dnevnom dozom dva puta po 1 Gy.

Nije potvrđeno satistički značajnije preživljavanje bolesnika kod kojih je sprovedena hiperfrakcionirana radioterapija. (82,107)

U cilju smanjenja volumena zračenja evaluirana je konformalna tehnika sa smanjivanjem volumena na ležište tumora zadnje lobanjske jame u odnosu na zračnu terapiju cele zadnje lobanjske jame. U ovom velikom multicentričnom trajalu stopa relapsa u zadnjoj lobanjskoj jami bila je ista za bolesnike zračene boost tehnikom na ležište primarnog tumora kao i za bolesnike kod kojih je zračena cela zadnja lobanjska jama. Istraživanja u sferi mogućnosti redukcije boost zračnog volumena na ležište tumora i dalje su u toku. (82, 108)

Za decu stariju od tri godine, koja su prema kliničkim parametrima svrstana u grupu visokog rizika, veća količina, doza, radioterapije se aplikuje na neurospinalni aksis.

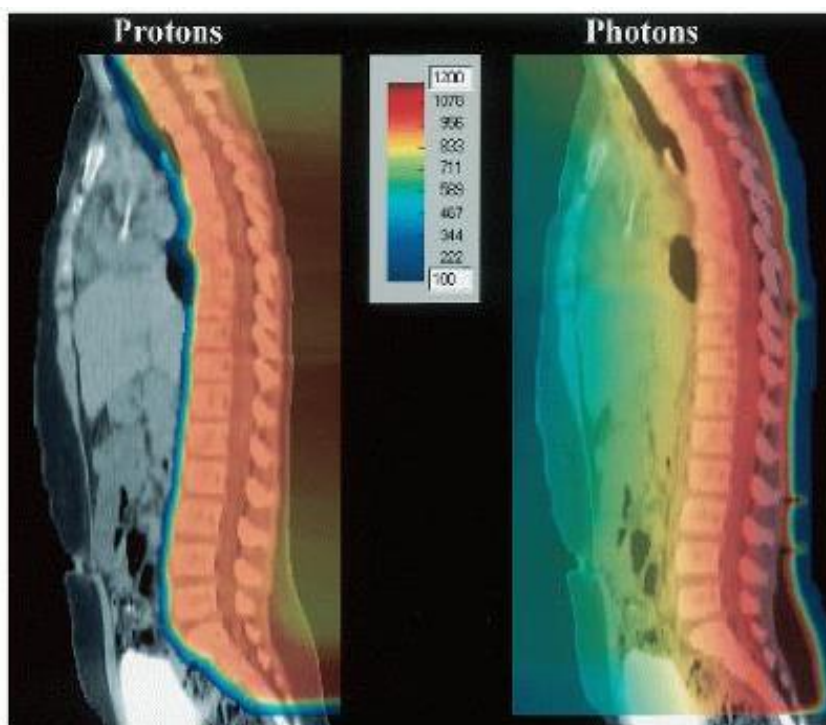
Povoljni rezultati se postižu standardno frakionisanom radioterapijom sa 36 Gy do 39,6 Gy na kraniospinalni aksis u kombinaciji sa intenziviranim hemioterapijskim režimima. U grupi bolesnika visokog rizika hiperfrakcionirana radioterapija je u sferi evaluacije u različitim studijama. Hiperfrakcionirana akcelerirana radioterapija (HART) sa dozom od 39 Gy na neuroaksis, sa dve frakcije dnevno dozom od 1,3 Gy po frakciji i potom boost radioterapijom na zadnju lobanjsku jamu do ukupne doze od 60 Gy, sa dve frakcije dnevno dozom od 1,5 Gy pokazala se ostvarljivom studijom jednog centra (single-center study) u kojem je obezbeđena striktna kontrola kvaliteta radioterapije. Rezultat je pokazao da u kombinaciji sa intenzivnom hemioterapijom HART obezbeđuje povoljan odgovor na primenjeno lečenje i stope preživljavanja. (98, 109)

Kod mlađe dece lokalna radioterapija je još uvek u sferi ispitivanja, a sprovodi se u okviru studija iako su dosadašnji rezultati povoljni. (82)

Kraniospinalna radioterapija je kompleksna radioterapijska tehnika slaganja zračnih polja sa mogućnostima ozbiljnog morbiditeta u slučajevima kada se ne pripremi i sprovede tehnički korektno. Trodimenzionalna konformalna zračna terapija danas se smatra standardnom kraniospinalnom tehnikom. Ova tehnika zahteva CT i specijalizovani softver za planiranje. U zemljama koje imaju zastarelu radioterapijsku opremu još uvek se koristi dvodimenzionalna tehnika kraniospinalne zračne terapije korišćenjem

simulatora i 2D sistema za planiranje. Ova tehnika je bila u širokoj upotrebi u svetu u prošlosti. (56, 110)

Konformalne tehnike kao što je intenzitetom modulirana radioterapija se sve više koriste da bi se obezbedilo smanjenje doze na organe od rizika. Primena protonske radioterapije takođe je u porastu i u toku je evaluacija rezultata lečenja. Dugogodišnji rezultati za ovaj veoma skup vid radioterapije još uvek nisu dostupni. (82)



Slika 13. Spinalno zračenje. Uporedna dozimetrija jednog zadnjeg polja; protonska radioterapija (PBRT) versus fotonska radioterapija. (Kun LE, MacDonald S, Tarbell NJ. Tumors of the posterior fossa and the spinal canal. In: Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE. (editors) Pediatric Radiation Oncology. 5th edition. Wolters Kluwer/Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia. 2011. pp53-84)

Kraniospinalna zračna terapija se standardno sprovodi na linearnim akceleratorima. U zemljama koje imaju zastarelu opremu zračenje se može obaviti i sprovodi se još uvek na Cobalt-60 mašinama. Cobalt mašine su lakše za održavanje, na njima je jednostavniji, lakši rad i zahtevaju manju kontrolu kvaliteta. (56)

Vremenski interval između operacije i započinjanja radioterapije i dužina tretmana, pauze i prekidi radioterapije, su prepoznati kao faktori koji utiče na rezultate lečenja decenijama unazad. Dva nedavno sprovedena internacionalna trajala SIOP grupe pokazala su da odlaganje zračne terapije na duže od sedam nedelja posle hirurške resekcije povećava rizik za relaps bolesti. Preporuka je da se radioterapija započne između 4 i 7 nedelja posle hirurškog lečenja. (56,111,112) Pauze, prekidi tokom radioterapije koji uzrokuju odlaganje, produžetak vremena, broja dana radioterapije udruženi su sa lošijim ishodom bolesti. Preporuka je da se radioterapija završi u vremenu od 45 do 50 dana, ne duže. (56,111,112)

Kontrola kvaliteta radioterapije je esencijalna za postizanje i održavanje povoljnih stopa preživljavanja. Različite studije su pokazale da devijacije u radioterapijskom tretmanu dovode do većeg broja relapsa. Stoga kontrola i korekcija devijacija tokom zračnog tretmana dovode do poboljšanja stopa preživljavanja. (113,114,115)

1.8. Trodimenzionalna konformalna radioterapija

Stalni napredak u razumevanju principa radioterapije uključujući saznanja iz oblasti fizike i radiobiologije, upotrebu linearnih akceleratora, poboljšanje imobilizacije pacijenata i obezbeđenja kvaliteta radioterapije, zajedno sa inovacijama u kompjuterskoj tehnologiji, omogućio je razvoj visoko konformalnih tehnika zračenja, čime se postiže redukovanje zračnih volumena.

Danas se sprovode savremene tehnike zračenja, trodimenziona konformalna zračna terapija (3D tehnika), intenzitetom modulirana zračna terapija (IMRT) i sve više je u upotrebi zračna terapija visokoenergetskim protonima (PBRT). Prepoznat je značaj radioterapije u lokalnoj kontroli bolesti, i uz moderne tehnikame zračenja moguće je postići bolju lokalnu kontrolu uz redukciju neželjenih efekata.

Moderna radioterapija definiše se kao konformalna. Sprovodi se primenom savremenih linearnih akceleratora sa multilamelarnim kolimacionim sistemima čime je omogućeno izvodjenje kompleksnih tehnika zračenja. Omogućeno je geometrijsko prilagodjavanje oblika zračnih snopova prema nepravilnom obliku tumora, pri čemu je distribucija doze unutar ciljnog volumena homogena. Konformalna radioterapija izaziva manju toksičnost

i manju stopu kasnih sekvela lečenja u poređenju sa konvencionalnim tehnikama zračenja.

Termin konformalna radioterapija uveo je Takahashi 1965.god i njime se opisuju tehnike zračenja čijom se primenom dobija distribucija doze zračenja koja je svojim oblikom prilagođena obliku ciljnog volumena, što omogućava precizno aplikovanje terapijske doze na tumor, uz maksimalnu poštedu okolnih zdravih tkiva.

Procedure u toku pripreme, planiranja i izvođenja konformalne radioterapije su:

- Pozicioniranje i imobilizacija pacijenta
- Imidžing za planiranje radioterapije
- Definisanje kontura ciljnog volumena i rizičnih organa
- Planiranje radioterapije (simulacija zračnih snopova-određivanje tehnike zračenja, modeliranje oblika zračnog polja uz upotrebu multi- leaf kolimatora (MLC), preskripcija doze i izodozne distribucije)
- Prikazivanje izodozne distribucije i analiza tehnike zračenja (DVH)
- Verifikaciona simulacija
- Sprovođenje zračenja uz periodične kontrole preciznosti zračenja

Pozicioniranje i imobilizacija pacijenta, imidžing za planiranje radioterapije

Da bi se omogućila konformalnost, neophodno je precizno odrediti lokalizaciju tumora kao i njegov odnos sa okolnim zdravim strukturama. Uvodjenjem kompjuterske tomografije (CT) sedamdesetih godina prošlog veka postignut je veliki napredak u oblasti radijacione onkologije. CT je omogućio ne samu preciznu lokalizaciju tumora, već je omogućio radijacionim onkolozima da rekonstrukcijom preseka, simulacijom 3D virtuelnog pacijenta i 3D planiranjem precizno ozrače volumen od interesa iz različitih uglova.

Za razliku od prikaza anatomskih struktura na jednom referentnom CT preseku, 3D planiranje zračne terapije izvodi se na osnovu serije CT preseka, na kojima je moguće precizno definisanje kontura tumora i rizičnih organa i čijom se rekonstrukcijom u sistemu za planiranje dobija 3D anatomski model, tzv virtuelni pacijent. Ovako dobijen

3D model pacijenta, sa prikazom realnih geometrijskih odnosa izmedju tumora i okolnih organa, služi kao osnova za precizno planiranje zračenja, što omogućava podešavanje geometrije zračnih polja i distribucije doze zračenja prema nepravilnom obliku ciljnog volumena. CT simulacija zahteva precizno pozicioniranje pacijenta kao i adekvatnu imobilizaciju da bi se postigla adekvatna reproducibilnost terapijskog položaja. (18,116, 117)

Definisanje kontura ciljnog volumena i rizičnih organa

CT snimci prenose se na sistem za planiranje, gde radijacioni onkolog na svakom preseku vrši delineaciju ciljnih volumena i organa pod rizikom. Radi boljeg kvaliteta slike, vrši se fuzionisanje sa odgovarajućim MR presecima. Na svakom CT preseku na kome su prikazane referentne strukture, definišu se njihove konture (površina tela pacijenta, primarni tumor ili tumorsko ležište i organi u blizini tumora o čijoj radiosenzitivnosti se mora voditi računa kada fizičar određuje tehniku i dozu zračenja. Konturisanje referentnih struktura izvodi se u skladu sa međunarodnim preporukama International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU 50 i ICRU 62). (116,117, 118, 119)

Volumen tumora - Gross Tumor Volume (GTV)

Određivanje kontura tumora, koji se prikazuje kliničkim pregledom ili pomoću primenjene imidžing metode (CT,MR, PET). GTV može sadržati primarni tumor (GTV-T), metastatski izmenjene limfne žlezde (GTV-N) i metastaze (GTV-M). GTV se ne određuje ukoliko je tumor kompletno uklonjen. U cilju lokalne kontrole tumora, adekvatna, željena, propisana doza zračenja mora biti aplikovana, data na GTV.

Klinički volumen mete - Clinical target Volume (CTV)

Određivanje kontura za deo volumena od interesa a koji se ne prikazuje pomoću primenjenih imidžing metoda, a predstavlja zonu verovatnog mikroskopskog, subkliničkog širenja tumora, maligne bolesti oko GTV-a. Protokoli za definisanje CTV-a zasnovani su na dokumentovanim kliničkim iskustvima. U slučaju neadekvatnog tretmana, ovaj region je pod velikim rizikom za kasniji relaps bolesti.

Planirani ciljni volumen - Planning Target Volume (PTV)

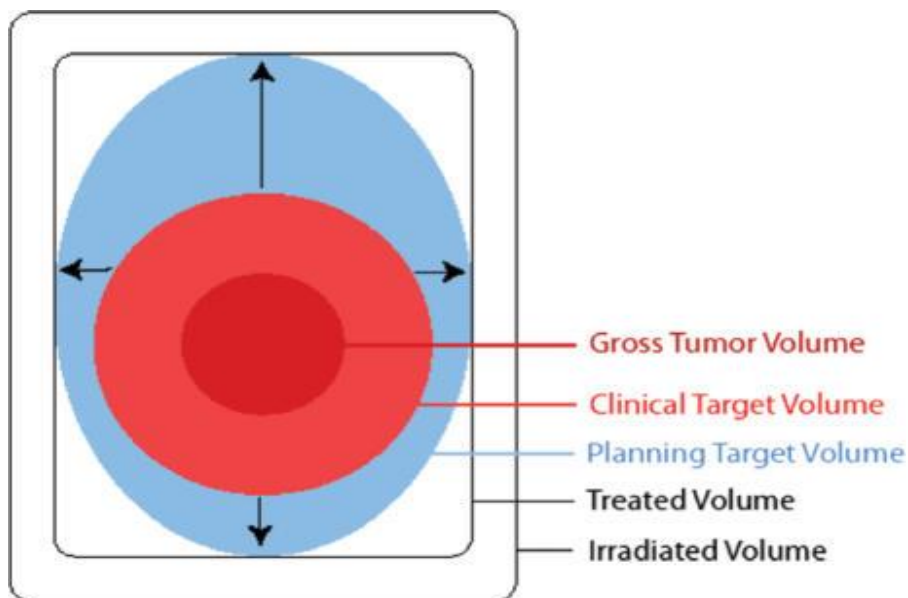
Konturisanje margine oko CTV-a, koja svojom širinom obuhvata: zonu fizioloških pokreta organa unutar koga se nalazi CTV, moguće varijacije u obliku i veličini organa koji u sebi sadrži CTV i varijacije odnosa geometrije zračnog snopa i položaja tumora u pacijentu, koja nastaje zbog moguće nepreciznosti repositioniranja pacijenta tokom izvođenja frakcionisanog zračenja, set up greške.

Tretirani volumen - Treatment volume (TV)

Volumen koji predstavlja izodoznu površinu koja okružuje PTV i predstavlja marginu kojom se obezbeđuje minimalna verovatnoća stvaranja komplikacija. To je dakle, ukupni volumen koji primi propisanu dozu zračenja.

Iradijacioni volumen - Irradiated volume (IV)

Volumen koji prima značajnu dozu (više od 50% target doze), u odnosu na tolerantne doze okolnih, normalnih tkiva.



Slika 14. Šematski prikaz volumena definisanih ICRU 50 Berthelsen A., Dobbs J., Kjellen E., at all, What's new in target volume definition for radiologists in ICRU Report 71? How can the ICRU volume definitions be integrated in clinical practice? Cancer Imaging 2007. 7 (1), 104-

Rizični organi - Organs at risk (OAR)

Rizični organi su organi u blizini tumora čije konture definišemo crtanjem i o čijoj radiosenzitivnosti se vodi računa pri izradi plana zračenja. Delineacijom ciljnih volumena i organa od rizika, omogućeno je precizno planiranje radioterapije koja ima za cilj aplikovanje prepisane željene doze na volumen tumora i tumorskih ćelija uz minimalno oštećenje okolnih normalnih struktura, tkiva i organa.

Daljim preporukama, ICRU 71, dodati su novi parametri. Dva volumena: Unutrašnji target volumen (Internal Target Volume (ITV)) i Planirani Volumen Organa od rizika (PRV). Takođe, definisane su Unutrašnja margina (Internal margina (IM)) i set up margina (SM).

Internal margin (IM) dodaje se na CTV da bi se kompenzovale fiziološke varijacije u veličini, obliku i poziciji CTV-a tokom terapije koje nastaju usled fizioloških pokreta (disanje, rad srca, gutanje)

Set up margina (SM) je definisana pokretima koji su u vezi sa tehnikom zračenja.

Internal target volume (ITV) je kombinacija volumena CTV i IM.

Planning organ and risk volume (PRV) definiše volumen organa od rizika koji su u okviru PTV-a. (116,120)

Planiranje radioterapije i analiza tehnike zračenja (DVH)

Nakon što su definisani ciljni volumeni i anatomske strukture koje svojom radiosenzitivnošću utiču na određivanje parametara radioterapijskog tretmana, vrši se određivanje aranžmana zračnih polja, tehnike zračenja. Medicinski fizičar pomoću savremenih softverskih opcija određuje idealni aranžman zračnih snopova kojima se postiže homogena distribucija doze unutar zračnih volumena uz maksimalnu poštedu okolnih struktura.

Kada je definisana geometrija zračnih snopova i polja, propisuje se doza zračenja, a na osnovu toga se vrši proračun njene distribucije u odnosu na ciljni volumen i rizične organe. Ukupna vrednost doze na ciljni volumen propisuje se kao relativni (%) ili

apsolutni (Gy,cGy) doprinos doze, aplikovane preko svakog snopa/polja u određenoj tački, koja se po pravilu nalazi u ciljnom volumenu. Sve to je omogućeno zahvaljujući brojnim softversko-grafičkim rešenjima savremenih sistema za planiranje zračenja. Distribucija doze zračenja može da se prikaže i kao 3D izodozna površina koja potpuno ili delimično obuhvata ciljni volumen.

Proračun volumne distribucije doze kroz sve 3D definisane strukture od interesa, vrši se pomoću histograma volumne doze (DVH-Dose Volume Histogram). DVH u vidu grafikona pokazuje odnos volumena 3D definisane strukture (na y osi) i doze zračenja koja je aplikovana na taj volumen (na x osi). Volumen neke strukture može da se prikaže u apsolutnim (cm³) ili relativnim vrednostima (%), što važi i za vrednosti aplikovane doze zračenja (cGy ili %) (117)

Verifikacija preciznosti izvođenja zračenja

Nakon planiranja, analize i izbora optimalnog terapijskog plana, vrši se verifikacija preciznosti plana zračenja, što podrazumeva upoređivanje referentne geometrije plana zračenja prikazanoj za svako zračno polje na odgovarajućim digitalno rekonstruisanim radiografijama (DRR) i realne geometrije plana zračenja prikazanoj na portal grafiji.

Na DRR se jasno uočava odnos između geometrije zračnog polja (dimenzije i oblik) i prepoznatljivih koštanih struktura.

Za verifikaciju preciznosti zračenja kao i prilikom sprovođenja svake frakcije zračenja, pacijent se imobilise na ravnoj ploči stola linearng akceleratora u terapijskom položaju, tako da se referentne (set up) markacije na površini tela pacijenta podudaraju sa tačkama ukrštanja zraka laserskih sistema. Ozračivanjem pacijenta malom dozom, zračni snop prolazi kroz pacijenta i na detektoru EPID sistema generiše digitalizovanu sliku (portal grafija) na kojoj je prikazan odnos realne geometrije zračnog polja i koštanih struktura koje se nalaze u zračnom volumenu. Preciznost zračenja analizira se poređenjem ove dve geometrije (referentne geometrije radioterapijskog plana prikazane na DRR-u i realne, terapijske geometrije zračenja (prikazane na portal grafiji). U slučaju nepodudaranja ove dve geometrije, registruje se manje ili veće odstupanje terapijske geometrije od referentne geometrije plana zračenja, što predstavlja veličinu tzv. geometrijske greške.

Nakon konačne verifikacije preciznosti zračenja, tj usklađenosti geometrije zračenja i referentne geometrije, sprovodi se zračenje pacijenta, a provera preciznosti zračenja standardno se izvodi jednom nedeljno, a po potrebi i češće. (117)

1.9 Toksičnost terapije

Veliki procenat bolesnika koji su završili lečenje pate zbog raznih dugotrajnih oštećenja koji utiču na njihov kvalitet života. Udruženi faktori ovih oštećenja su samo postojanje tumora, posledice hidrocefalusa, hirurško lečenje i perioperativni faktori, radioterapija i hemioterapija kao i individualni faktori. Adekvatan informativni razgovor sa pacijentom i porodicom, odgovarajuća dijagnostika i višegodišnja podrška posle završenog lečenja je od velikog značaja s obzirom da su oštećenja često trajna. (82)

Uvođenje kraniospinalne zračne terapije u standardni tretman meduloblastoma i primena hemioterapije doprineli su značajnom poboljšanju preživljavanja bolesnika, ali su prouzrokovali pojavu ozbiljnih komplikacija koje nastaju kao posledica lečenja.

Akutna toksičnost na primenjenu zračnu terapiju javlja se kao radijacioni dermatitis, gubitak kose, ezofagitis sa disfagijom, sindrom somnolencije, pospanot, nespretnost i letargija, aplazija koštane srži koja se manifestuje trombocitopenijom, leukopenijom ili anemijom.

Kasni efekti radioterapije se manifestuju neuropsihološkim, neurokognitivnim oštećenjima koja su direktno proporcionalna količini primljene doze zračenja i izraženija su kod dece mlađeg uzrasta. Zavisno od doze i zračnog volumena u kombinaciji sa hemioterapijom značajan broj dece ima neurološke deficite, oštećenje sluha i vida, kardiovaskularna oštećenja, smanjeni rast i razvoj, endokrinološka oštećenja, gonadalnu disfunkciju i sekundarne malignitete. (82,121,122)

Cilj savremene onkologije je odabir onkološkog lečenja kojim će se smanjiti mogućnost za ozbiljne sekvele terapije uz postizanje kvaliteta života pacijenata i održavanje visoke stope preživljavanja. Sem lečenja pažnja se posvećuje dugogodišnjem praćenju pacijenata, ne samo radi praćenja efikasnosti lečenja, već i u cilju poboljšanog kvaliteta života preživelih i sprečavanju ozbiljnih komplikacija.

Neurokognitivna oštećenja

U zavisnosti od uzrasta u vreme dijagnoze meduloblastoma, doze i volumena primenjene radioterapije i individualnih faktora veliki procenat dece ima neurokognitivna oštećenja koja napreduju tokom vremena. (123) Neurokognitivne funkcije koje su najčešće oštećene nakon radioterapije su pažnja, pamćenje, učenje što utiče na funkcionisanje i uspeh u daljem školovanju. Kod dece tokom vremena dolazi do oštećenja inteligencije i zaostajanja u odnosu na vršnjake, što kasnije utiče na njihova akademska dostignuća, nemogućnost samostalnog življenja i brige o sebi te stoga utiče na kvalitet života. Tokom daljeg života pacijenti mogu imati psihološke poremećaje u vidu anksioznosti, depresije, poremećaja emocija što ima negativan uticaj na socijalni život i kvalitet života. Obzirom na kompleksnost ove problematike, neophodno je sprovesti rehabilitaciju obolelih uključujući rehabilitaciju govora, okupacionu terapiju, fizikalnu terapiju, psihoterapiju i psihosocijalnu podršku. Potrebno je ostvariti saradnju sa školom i kontrolisati moguće mere podrške. Istraživanja u oblasti poboljšanja intelektualnih funkcija su cilj velikog broja studija. (82,124)

Neurološka oštećenja

Najčešći neurološki deficit kod bolesnika koji su završili lečenje je cerebelarna disfunkcija sa dismetrijom, ataksijom, intenzivnim tremorom i poremećaji očnih pokreta koji dovode do otežanog pisanja i poremećaja hoda. (125,126) Posle hirurškog lečenja izražena ataksija sa nemogućnošću hoda mogu se javiti u okviru sindroma zadnje lobanjske jame, a do oporavka dolazi tokom nekoliko nedelja ili meseci u najvećem broju slučajeva. U nekim slučajevima cerebelarna disfunkcija perzistira i udružena je sa oštećenjem neurokognitivne funkcije. Ređe se javljaju oštećenja kranijalnih nerava i motorni deficit. (82, 127,128)

Oštećenje sluha

Otokotoksičnost gradusa 3 ili 4 razvije se kod 10% do 30% bolesnika koji su lečeni standardnom radioterapijom i hemioterapijom održavanja sa cisplatinom. Hipoakuzija može biti unilateralna ili bilateralna. Smanjenje doze zračenja na kohleu, kontrola audiograma pre primene cisplatine i redukcija doze hemioterapije u slučaju oštećenja sluha smanjuje ototoksičnost. U predstojećim trajalima očekuje se ispitivanje mogućnosti redukcije kumulativne doze cisplatine. U slučaju oštećenja sluha bitno je omogućiti sluh pomagalima radi daljeg normalnog razvoja deteta. (63,82,98)

Endokrinološki poremećaji

Hirurgijom izazvani hormonalni poremećaji javljaju se ubrzo nakon operacije, dok se radijacijom indukovana oštećenja manifestuju mesecima i godinama nakon zračenja. Stoga je neophodno redovno kontrolisanje endokrine funkcije lečene dece.

Oko polovina dece posle završenog lečenja ima potrebu za supstitucionom endokrinološkom terapijom. To je najčešće hormon rasta, potom tiroksin i kortizol. Hipotalamus hipofizna osovina ima različitu radiosenzitivnost, najosetljivija je osovina hormona rasta, potom gonadotropin, ACTH i TSH.

Deficit hormona rasta javlja se kod 40-80% lečene dece. Incidenca deficita hormona rasta zavisi od više faktora: uzrasta u kome je sprovedena radioterapija, ukupne doze zračenja, dužine zračnog tretmana, režima frakcionisanja. Poremećaj je progresivan, i najčešće ireverzibilan. Može se javiti od 3 meseca do 5 godina nakon radioterapije. Standardni tretman sastoji se od supstitucione terapije koju je bezbedno započeti godinu dana po završenom onkološkom tretmanu kada se smatra da nema uticaj na rekurentnost tumora.

Postoje dokazi, rezultati velike studije, da hormon rasta ne utiče na povišeni rizik za relaps bolesti ali i dalje se hormon rasta nedovoljno koristi u nekim centrima. Preporuka je da pedijatrijski endokrinolozi sporvedu optimalnu dijagnostiku i tretman endokrinološkog deficita. (125,126,129,130)

Endokrinološka terapija radi odlaganja ranog puberteta ili indukcija puberteta takođe se javljaju kao potreba kod nekih pacijenata. Gonadalna disfunkcija kod dece može se

manifestovati u vidu prevremenog puberteta, odloženog puberteta i hipogonadizma. Inidicenca ovih poremećaja zavisi od: uzrasta pacijenta (mlađi bolesnici su manje osetljivi s obzirom na veći broj folikula), primene konkomitantne radiohemioterapije i doze zračenja. Gonadalna disfunkcija može se javiti godinu dana nakon zračne terapije.

Prevremeni pubertet definiše se kao razvoj sekundarnih seksualnih karakteristika pre 8. godine kod devojčica i 9. godine kod dečaka i karakteriše se rapidnim porastom telesne visine. Zakasneli pubertet manifestuje se nerazvijanjem sekundarnih seksualnih karakteristika, kod dečaka posle 14. godine i devojčice posle 13. godine. Kao posledica lečenja može se javiti infertilitet i prevremena menopauza.

Oštećenje tireoidne funkcije javlja se kod oko 6 % obolelih. Hipotireoidizam može dovesti do poremećaja rasta kao i do poremećaja u učenju kod preživelih. Ostali simptomi uključuju porast telesne težine, zamor, opstipaciju, suhu kožu, depresivno raspoloženje. U nekim studijama dokazano je da se tioreoidne disfunkcije najčešće javljaju unutar prve 4 godine nakon sprovedenog zračenja. Lečenje se sastoji od supstitucione terapije, oralnim tiroksinom.

Retko može se javiti hipertireoidizam., od simptoma se javlja tahikardija, palpitacije, gubitak telesne težine, emocionalna nestabilnost, mišićna slabost. Uz hormonalni status, potrebno je štitastu žlezdu kontrolisati ultrazvučno, u slučaju suspektnih nodusa uraditi biopsiju tankom iglom.

Hiperprolaktinijemija se često javlja, i najverovatnije nastaje kao posledica oštećenja hipotalamo-hipofizne osovine ili sekundarno zbog hipotireoidizma. Češće se javlja kod devojčica, 2 godine nakon sprovedenog lečenja. Klinička slika uključuje oligomenoreju ili amenoreju uz anovulaciju i infertilitet, kod muškaraca dolazi do oslabljenog libida. Galaktoreja se ređe javlja. Lečenje se sastoji u primeni dopaminskih agonista. (27,82, 130)

Poremećaj rasta kičmenog stuba

Kraniospinalna zračna terapija dovodi do poremećaja rasta kičmenog stuba te je neophodno zračiti cela pršljenska tela kako ne bi došlo do asimetrije u rastu. Takođe može doći do kifoze i demineralizacije pršljenskih tela (27,82,130,131)

Vaskularne komplikacije

Vaskularne komplikacije kao posledica zračne terapije nastaju zbog ubrzanog procesa ateroskleroze i vaskularne insuficijencije koja se javlja na malim i velikim krvnim sudovima mozga. Pacijenti su pod povećanim rizikom za javljanje tranzitornog ishemijskog ataka i cerebrovaskularnog insulta u odnosu na opštu populaciju. Neophodne su primarne mere prevencije kako bi se sprečile dalje komplikacije (132)

Sekundarni maligniteti

Najveći broj sekundarnih maligniteta opisan je kod bolesnika koji su lečeni zbog meduloblastoma. (133) U tom kontekstu treba uzeti u obzir mogućnost predispozicije u okviru Li-Farumeni i nevoid basal cell sindroma koji nisu bili inicijalno dijagnostikovani.

Zračna terapija kranijuma dovodi do povišenog rizika za razvoj sekundarnih tumora mozga tokom života. Morris i saradnici objavili su da sekundarni tumori CNS-a, posle rekurentne bolesti, predstavljaju drugi po učestalosti uzrok smrtnosti obolelih od meduloblastoma. Najčešće se javljaju visokogradusni gliomi i meningeomi, iako su u literaturi opisani i niskogradusni gliomi i švanomi. Preživljavanje pacijenata sa sekundarnim visokogradusnim gliomima je loše, petogodišnje preživljavanje je manje od 20%. Nasuprot tome, petogodišnje preživljavanje pacijenata sa sekundarnim menigeomima iznosi 57,3-100% . (134)

Deca mlađeg uzrasta u vreme sprovođenja radioterapije imaju povišeni rizik za nastanak sekundarnih tumora. (135) Kumulativna incidenca sekundarnih tumora u porastu je sa vremenom proteklom od sprovedenog lečenja. S obzirom da se mnoga deca kontrolišu u pedijatrijskim ustanovama do odraslog doba od velikog je značaja organizovati transfer pacijenta u specijalizovanu interdisciplinarnu medicinsku ustanovu za odrasle, dati

potrebne informacije i dokumentaciju o dosadašnjem lečenju kako bi se omogućile dalje kontrole i zbrinjavanje pacijenta u dužem vremenu. (27,82,130,133)

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Meduloblastom je najčešći maligni tumor mozga dečijeg doba i čini oko 20% svih tumora mozga kod dece. Standardno lečenje je multidisciplinarno, hirurģijom, kraniospinalnom radioterapijom i hemioterapijom. Savremeni pristup u lečenju meduloblastoma rezultirao je značajnim poboljšanjem stopa preživljavanja tako da petogodišnje ukupno preživljavanje iznosi 70% i više. Rezultati dosadašnjih istraživanja i velikih multicentričnih studija pokazali su da su najznačajniji prognostički faktori ishoda lečenja meduloblastoma uzrast na početku bolesti, patohistološki podtip tumora, tip hirurģke intervencije, i prisustvo leptomeningealne diseminacije.

Imajući u vidu činjenicu da meduloblastom pripada grupi radiosenzitivnih tumora dobro je poznato da radioterapija uz hirurģsko lečenje i hemioterapiju predstavlja neophodan, osnovni vid lečenja. U lečenju meduloblastoma primenjuje se kompleksna tehnika kraniospinalnog zračenja uz nastavak zračne terapije lokalnom tehnikom na predeo zadnje lobanjske jame. Tehnika kraniospinalnog zračenja predstavlja jednu od najsloženijih tehnika u radioterapiji. Tokom planiranja radioterapije celog subarahnoidalnog prostora pored željenog volumena u neposrednoj blizini se nalaze i zdrava tkiva i rizični organi za zračenje: hipofiza, kohlea, temporalni lobusi, zdravo moždano tkivo. Njihovo ozračivanje može dovesti do oštećenja funkcije što se manifestuje sniženim lučenjem hormona, neurokognitivnih oštećenja, oštećenja sluha i drugo. Istraživanja u okviru internacionalnih multicentričnih studija pokazala su da su najznačajniji činioci koji utiču na toksičnost radioterapije uzrast deteta u vreme sprovedene radioterapije i opseg zračnog volumena.

Stalni napredak u razumevanju principa radioterapije uključujući saznanja iz oblasti medicinske fizike i radiobiologije, upotrebu novih generacija linearnih akceleratora, poboljšanje imobilizacije pacijenata i obezbedjenje kvaliteta radioterapije, zajedno sa stalnim napretkom kompjuterske tehnologije, novim softverskim sistemima za planiranje radioterapije, omogućio je razvoj visoko konformalnih tehnika zračenja, čime se postiže redukovanje zračnih volumena okolnog zdravog tkiva.

Uvođenje savremene tehnike zračenja, trodimenziona konformalna zračna terapija (3D konformalna zračna terapija) omogućila je bolju lokalnu kontrolu bolesti uz redukciju neželjenih efekata, smanjenu toksičnost radioterapije u poređenju sa prethodnim konvencionalnim, dvodimenzionalnim (2D) tehnikama zračenja. Termin konformalna radioterapija odnosi se na tehniku zračenja kojom se dobija distribucija doze zračenja koja svojim oblikom odgovara obliku ciljnog volumena, što omogućava precizno aplikovanje terapijske doze na volumen od interesa, uz maksimalnu poštedu okolnih zdravih tkiva. Radioterapijski plan je se priprema i izračunava u tri dimenzije, sa preciznim uvidom u distribuciju doze zračenja u određenom volumenu mete i u volumenima okolnih zdravih tkiva i organa. Konformalna radioterapija sprovodi se na modernim linearnim akceleratorima nove generacije sa multilamelarnim kolimacionim sistemima čime je omogućeno prilagođavanje oblika zračnih snopova nepravilnom obliku tumora, pri čemu je distribucija doze unutar ciljnog volumena homogena.

U istraživanju smo pošli od pretpostavke da uzrast, patohistološki podtip, karakter hirurške intervencije i prisustvo leptomeningealne diseminacije utiču na ishod lečenja meduloblastoma kod dece, a da će primena trodimenzionalne konformalne zračne terapije omogućiti bolju distribuciju doze u volumenu mete i veću poštedu okolnih zdravih tkiva.

Ciljevi istraživanja su sledeći:

I KLINIČKI ASPEKTI LEČENJA MEDULOBLASTOMA

- 1. Analiza ishoda lečenja ispitivanih pacijenata sa dijagnostikovanim meduloblastomom u odnosu na:**
 - a) kumulativnu verovatnoću preživljavanja
 - b) kumulativnu verovatnoću preživljavanja bez znakova bolesti
 - c) prevalencija recidiva bolesti

- 2. Analiza nezavisnih prognostičkih faktora ukupnog preživljavanja**
- 3. Analiza nezavisnih prognostičkih faktora preživljavanja bez znakova bolesti**

II TEHNIČKI ASPEKTI TRODIMENZIONALNE KONFORMALNE KRANIOSPINALNE RADIOTERAPIJE

1. Delineacija volumena od interesa (GTV, CTV, PTV)

- a) preciznost kranijalnog polja sa procenom ozračivanja kritičnog mesta kribriformne ploče
- b) preciznost kraniospinalnog prelaza (precizno određivanje bezbedne separacije polja)
- c) preciznost spinalno-spinalnog prelaza (precizno određivanje bezbedne separacije polja)

2. Delineacija rizičnih organa (OAR)

III FIZIČKI ASPEKTI TRODIMENZIONALNE KONFORMALNE KRANIOSPINALNE RADIOTERAPIJE

1. Analiza dozimetrijskih parametara terapijskog plana

uniformnost i konformalnost distribucije doze

2. Ispitivanje prediktivne vrednosti dozimetrijskih parametara terapijskog plana

Maksimalna (D_{max}), minimalna (D_{min}) i srednja doza (D_{med}) za rizične zdrave organe i tkiva i za ciljni volumen. Procenat volumena rizičnih zdravih organa i tkiva koji je obuhvaćen submaksimalnom dozom.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. ISPITIVANA GRUPA BOLESNIKA

U studiju su bili uključeni svi pacijenti uzrasta od 3 do 18 godina sa histološki potvrđenom dijagnozom meduloblastoma koji su lečeni u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u periodu od januara 2000. do decembra 2013.godine, a koji ispunjavaju kriterijume za uključivanje u studiju. Grupu je činilo 87 bolesnika, a kriterijumi za uključivanje u studiju su bili:

1. potvrđena patohistološka dijagnoza meduloblastoma
2. pacijenti koji prethodno nisu lečeni zbog meduloblastoma ili drugih malignih bolesti
3. radioterapija primenjena u uzrastu od 3 do 18 godina

U ispitivanoj grupi od 87 bolesnika kod svih bolesnika je radioterapija primenjena u uzrastu od 3 do 18 godina. U vreme postavljanja dijagnoze najveći broj ispitanika njih 82 (94,2%) bilo je uzrasta od 3 do 18 godina. Najmlađi bolesnik imao je 2,5 godina a najstariji 17,3 godina. Medijana uzrasta u vreme postavljanja dijagnoze iznosila je 8,3 godine.

Tabela 2. Karakteristike bolesnika - pol

	Broj	Procenat
<i>Pol</i>		
Muški	53	60,9
Ženski	34	39,1
Ukupno	87	100

U grupi od 87 pacijenata 53 (60,9%) je bilo muškog pola a 34 (39,1%) ženskog pola. Raspodela bolesnika prema polu data je u Tabeli 2.

Tabela 3. Karakteristike pacijenata – patohistološki podtip

	Broj	Procenat
<i>PH podtip</i>		
Klasični	61	70,1
Nodularni/dezmoplastični	23	26,4
Krupnoćelijski/analapstični	3	3,4
Ukupno	87	100

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika kod najvećeg broja ispitanika 61 (70,1%) dijagnostikovano je meduloblastom patohistološki klasičnog podtipa, kod 23 (26,4%) patohistološki podtip bio je nodularni ili dezmoplastični, a 3 (3,4%) bolesnika imala su patohistološki krupnoćelijski ili anaplastični podtip meduloblastoma. Raspodela bolesnika prema patohistološkom podtipu meduloblastoma data je u Tabeli 3.

Tabela 4. Karakteristike pacijenata – stadijum metastatske bolesti

	Broj	Procenat
<i>Stadijum metastatske bolesti</i>		
M0	62	71,3
M1	12	13,8
M2/M3	13	14,9
Ukupno	87	100

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika najveći broj ispitanika 62 (71,3%) nije imalo metastatsku bolest i klasifikovani su kao stadijum M0. Mikroskopske metastaze u cerebrospinalnoj tečnosti, likvoru, imalo je 12 (13,8%) bolesnika i klasifikovani su kao stadijum M1, a 13 (14,9%) bolesnika je imalo makroskopske, vidljive, metastaze u endokranijumu i/ili spinalno i klasifikovani su kao stadijum M2 i/ili M3. Raspodela bolesnika prema stadijumu metastatske bolesti data je u Tabeli 4.

Tabela 5. Karakteristike pacijenata- CT/MR dijagnostika

	Broj	Procenat
<i>Postoperativni CT mozga</i>		
Da	54	62,1
Ne	33	37,9
<i>Postoperativni MR mozga</i>		
Da	58	66,7
Ne	29	33,3
<i>Postoperativni MR cele kičme</i>		
Da	68	78,2
Ne	19	21,8
Ukupno	87	100

U cilju evaluacije bolesnika posle učinjenog operativnog lečenja, radi određivanja stadijuma bolesti i radi stratifikovanja u stadijum srednjeg, umerenog, odnosno visokog rizika pre daljeg onkološkog lečenja radioterapijom i hemioterapijom neophodno je uraditi potrebnu dijagnostiku. U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika 54 (62,1%) je imalo urađen CT mozga postoperativno, a kod 33 (37,9%) postoperativni CT mozga nije

rađen. Postoperativni MR mozga je urađen kod 58 (66,7%) bolesnika, a 29 (33,3%) postoperativni MR mozga nije rađen. Postoperativni MR pregled cele kičme imalo je 68 (78,2%) bolesnika, a kod 19 (21,8%) nije rađen. Raspodela bolesnika prema CT i MR dijagnostici data je u Tabeli 5.

Tabela 6. Karakteristike pacijenata - citološki pregled likvora na maligne ćelije

	Broj	Procenat
<i>Likvor</i>		
Urađen pregled	73	83,9
Nije urađen pregled	14	16,1
Ukupno	87	100

U cilju evaluacije bolesnika posle učinjenog operativnog lečenja, radi određivanja stadijuma bolesti i radi stratifikovanja u stadijum srednjeg, umerenog, odnosno visokog rizika pre daljeg onkološkog lečenja radioterapijom i hemioterapijom neophodno je uraditi citološki pregled likvora na maligne ćelije. U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika 73 (83,9%) je imalo urađen pregled, a 14 (16,1%) nije imalo urađen pregled. Raspodela bolesnika prema podatku da li je urađen ili nije urađen citološki pregled likvora na maligne ćelije data je u Tabeli 6.

Tabela 7. Karakteristike pacijenata- nalaz u likvoru

	Broj	Procenat
<i>Nalaz u likvoru</i>		
Ima malignih ćelija	15	20,5
Nema malignih ćelija	58	79,5
Ukupno	73	100

U grupi od 73 bolesnika kod koje urađen citološki pregled likvora na maligne ćelije 15 (20,5%) je imalo pozitivan nalaz, prisustvo malignih ćelija u likvoru i 58 (79,5%) je imalo negativan nalaz, nije bilo malignih ćelija u likvoru. Raspodela bolesnika prema citološkom nalazu u likvoru data je u Tabeli 7.

Tabela 8. Karakteristike bolesnika –tip operacije

	Broj	Procenat
<i>Tip operacije</i>		
Totalna ekstirpacija	53	60,9
Skoro totalna ekstirpacija	22	25,3
Maksimalna redukcija	12	13,8
Biopsija	0	0
Ukupno	87	100

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika kod najvećeg broja ispitanika 53 (60,9%) je učinjena totalna ekstirpacija tumora, kod 22 (25,3%) učinjena je skoro totalna ekstirpacija tumora i kod 12 (13,8%) maksimalna redukcija tumora. U našoj grupi nijedan bolesnik nije imao samo biopsiju tumora. Raspodela bolesnika prema tipu operacije, karakteru hirurške intervencije, data je u Tabeli 8.

Tabela 9. Karakteristike pacijenata - tip radioterapije

	Broj	Procenat
<i>Tip radioterapije</i>		
2D	50	57,5
3D	37	42,5
Ukupno	87	100

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika kod 50 (57,5%) je sprovedena dvodimenzionalna, konvencionalna (2D) radioterapija, a kod 37 (42,5%) sprovedena je trodimenzionalna konformalna (3D) radioterapija. Raspodela bolesnika prema tipu radioterapije data je u Tabeli 9.

Tabela10. Karakteristike pacijenata - dužina trajanja radioterapije u nedeljama

	Broj	Procenat
<i>Broj nedelja RT</i>		
4.00	2	2,3
7.00	33	37,9
8.00	32	36,8
9.00	10	11,5
10.00	5	5,7
11.00	2	2,3
12.00	1	1,1
13.00	1	1,1
16.00	1	1,1
Ukupno	87	100

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika kod najvećeg broja 33 (37,9%) radioterapija je trajala 7 nedelja, kod 32 (36,8%) 8 nedelja, a kod 10 (11,5%) 9 nedelja. Raspodela bolesnika prema dužini trajanja radioterapije u nedeljama data je u Tabeli 10.

Tabela 11. Kategorije pacijenata - vreme od operacije do početka radioterapije u danima

	Broj	Procenat
<i>Vreme u danima</i>		
Do 28	10	13,2
29-42	37	48,7
43-100	29	38,2
Ukupno	87	100

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika kod 10 (13,2%) radioterapija je započeta u vremenu kraćem od 28 dana posle operacije, kod 37 (48,7%) u periodu od 29 do 42 dana posle operacije, a kod 29 (38,2%) u periodu dužem od 42 dana. Najduže vreme od operacije do početka zračne terapije bilo je 100 dana. Raspodela bolesnika prema vremenu od operacije do početka radioterapije u danima data je u Tabeli 11.

Tabela 12. Kategorije pacijenata – lečenje hemioterapijom

	Broj	Procenat
<i>Hemioterapija</i>		
Da	78	89,7
Ne	9	10,3
Ukupno	87	100

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika hemioterapijom je lečeno 78 (89,7%), a hemioterapijom nije lečeno 9 (10,3%) bolesnika. Raspodela bolesnika prema podatku da li su lečeni hemioterapijom ili nisu lečeni hemioterapijom data je u Tabeli 12.

Tabela 13. Karakteristike pacijenata – hemioterapijski pristup

	Broj	Procenat
<i>Neoadjuvantna</i>		
Da	11	12,6
Ne	76	87,4
<i>Konkomitantna</i>		
Da	9	10,3
Ne	78	89,7
<i>Adjuvantna</i>		
Da	73	83,9
Ne	14	16,1
Ukupno	87	100

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika neoadjuvantnu, preiradijacionu hemioterapiju dobilo je 11 (12,6%) ispitanika, konkomitantnu hemioterapiju dobilo je 9 (10,3%), a adjuvantnu hemioterapiju 73 (83,9%) ispitanika. Raspodela bolesnika prema hemioterapijskom pristupu, vrsti hemioterapije, data je u Tabeli 13.

Tabela 14. Karakteristike pacijenata – protokol hemioterapije

	Broj	Procenat
<i>Protokol hemioterapije</i>		
Packer	35	44,9
HIT 2000	26	33,3
ESO SIOP/ Baby brain	6	7,7
8/1	3	3,8
Drugi protokol	8	10,3
Ukupno	87	100

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika najveći broj bolesnika 35 (44,9%) primio je hemioterapiju po protokolu Packer, 26 (33,3%) po protokolu HIT 2000, 6 (7,7%) bolesnika po protokolu ESO SIOP/ Baby brain, 3 (3,8%) po protokolu “osam lekova u jednom danu” (8/1), a po drugim protokolima 8 (10,3%) bolesnika. Raspodela bolesnika prema protokolu hemioterapije data je u Tabeli 14.

Tabela 15. Karakteristike pacijenata- relaps bolesti

	Broj	Procenat
<i>Relaps</i>		
Da	26	29,9
Ne	61	70,1
Ukupno	87	100

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika relaps bolesti imalo je 26 (29,9%), a bez relapsa je bilo 61 (70,1%) bolesnika. Raspodela bolesnika prema prisustvu ili odsustvu relapsa bolesti data je u Tabeli 15.

Tabela 16. Karakteristike pacijenata- lokalizacija relapsa bolesti

	Broj	Procenat
<i>Lokalizacija relapsa bolesti</i>		
Lokalno	4	15,4
Supratentorijalno	2	7,7
Supratentorijalno i lokalno	2	7,7
Spinalno	11	42,3
Spinalno i supratentorijalno	5	19,2
Spinalno lokalno i supratentorijalno	2	7,7
Ukupno	26	100

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika lokalni relaps u zadnjoj lobanjskoj jami imalo je 4 (15,4%), supratentorijalno 2 (7,7%), supratentorijalno i lokalno 2 (7,7%), spinalno 11 (42,3%), spinalno i supratentorijalno 5 (19,2%) i spinalno, lokalno i supratentorijalno 2 (7,7%) bolesnika. Raspodela bolesnika prema lokalizaciji relapsa data je u Tabeli 16.

Tabela 17. Karakteristike pacijenata - smrtni ishod

	Broj	Procenat
<i>Smrtni ishod</i>		
Da	31	35,6
Ne	51	58,7
Bez podataka	5	5,7
Ukupno	87	100

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika smrtni ishod je imalo 31 (35,6%), 51 (58,7%) su živi, a podatke nemamo za 5 (5,7%) bolesnika. Raspodela bolesnika prema podatku o smrtnom ishodu data je u Tabeli 17.

Najznačajnije kliničke karakteristike naše ispitivane grupe od 87 bolesnika prikazane su u Tabeli 18.

Tabela 18. Najznačajnije kliničke karakteristike ispitivane grupe

<i>Uzrast (godine)</i>	2,5-17,3	Median 8,3
	Broj	Procenat
<i>Pol</i>		
Muški	53	60,9
Ženski	34	39,1
<i>Vrsta operacije</i>		
Totalna resekcija	53	60,9
Subtotalna resekcija	22	25,3
Maksimalna redukcija tumora	12	13,8
Biopsija	0	0
<i>Stadijum metastatske bolesti</i>		
M0	62	71,3
M1	12	13,8
M2/M3	13	14,9
<i>Histološki podtip</i>		
Klasični	61	70,1
Dezmoplastični/ nodularni	23	26,4
Krupnoćelijski/anaplastični	3	3,4
<i>Radioterapija</i>		
2D	50	57,5
3D	37	42,5
<i>Hemioterapija</i>		
Da	78	89,7
Ne	9	10,3
<i>Protokol hemioterapije</i>		
Packer	35	44,9
HIT 2000	26	33,3
ESO SIOP/Baby brain	6	7,7
“8 in 1 “	3	3,8
Drugi protokoli	8	10,3

3.2. METODE

3.2.1. KLINIČKA METODOLOGIJA

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika početak lečenja, dijagnostika i hirurško lečenje sprovedeno je u Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Histopatološka dijagnostika urađena je u Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu u saradnji sa Službom patologije Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Kod svih bolesnika sprovedena je radioterapija u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu. Hemioterapija je sprovedena u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu za sve bolesnike koji su lečeni i hemioterapijom. Ove ustanove su nacionalni referentni centri za dijagnostiku i lečenje dece i omladine sa tumorom mozga. Kod svih pacijenata je u ovim ustanovama učinjena potrebna dijagnostika stadijuma proširenosti bolesti i određena strategija lečenja.

Kod sve dece lečenje je započeto hirurgijom. Totalna resekcija učinjena je kod onih bolesnika koji na postoperativnom MR mozga nisu imali prisutan rezidualni tumor, subtotalna resekcija kod onih bolesnika kod kojih se na postoperativnom MR pregledu mozga dijagnostikuje prisustvo rezidualnog tumora veličine do 1.5cm³. Maksimalna redukcija tumora je učinjena kod bolesnika koji su na postoperativnom MR nalazu imali rezidualni tumor veći od 1,5cm³.

Obim, tip hirurške resekcije određivali smo na osnovu pregleda mozga magnetnom rezonancom (MR), a u slučajevima gde nije urađen MR pregled tip hirurške resekcije određivali smo na osnovu neurohirurškog operativnog nalaza i/ili na osnovu nalaza kompjuterizovane tomografije mozga (CT). Klasifikaciju po Changu smo koristili za klasifikovanje stadijuma metastatske bolesti na sledeći način: M0 nema dokaza za metastatsku bolest, M1 postoje mikroskopske metastaze u cerebrospinalnoj tečnosti, M2 postoje vidljive makroskopske metastaze leptomeningealno intrakranijalno, M3 postoje makroskopske intraspinalne leptomeningealne metastaze i M4 postoje metastaze van cerebrospinalne osovine. Kod najvećeg broja bolesnika širenje bolesti spinalno dijagnostikivano je MR pregledom cele kičme, cervikalne, torakalne i lumbosakralne kičme i citološkim pregledom likvora na maligne ćelije.

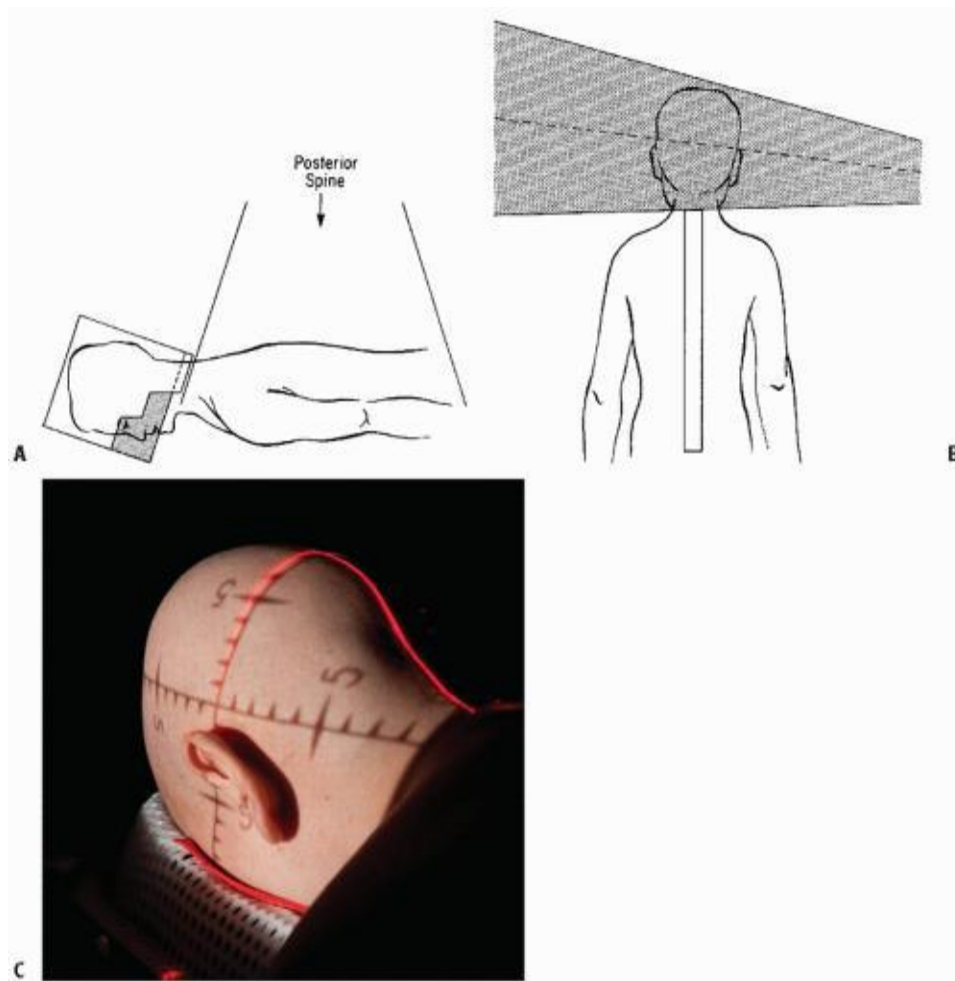
Histopatološka klasifikacija meduloblastoma rađena je na osnovu kriterijuma Svetske zdravstvene organizacije iz 2000. i 2007.godine. Posle kompletnih dijagnostičkih procedura u cilju stažiranja bolesnika, svi pacijenti su lečeni kombinacijom radioterapije i hemioterapije. U periodu od 2000. do 2006. godine pacijenti su lečeni dvodimenzionalnom radioterapijom (2D-RT). Kraniospinalno zračenje je sprovedeno dozama od 30-36Gy konvencionalnim režimom frakcionisanja i boost radioterapijom na zadnju lobanjsku jamu do ukupne doze 50-56Gy. Standardno frakcionisanje u pedijatrijskoj populaciji podrazumeva dnevne doze ranga 1,5-1,8 Gy, zavisno od uzrasta pacijenta, jednom dnevno pet dana u nedelji. Posle ovog perioda započeli smo sa trodimenzionalnom konformalnom radioterapijom (3D-RT). Pacijenti su lečeni kraniospinalnom radioterapijom prema stadijumu umerenog ili visokog rizika, dozama od 23,4 Gy za umereni rizik i 36 Gy za visoki rizik uz boost radioterapiju na zadnju lobanjsku jamu do ukupne doze 50,4-55,8 Gy.

Najveći broj bolesnika imao je adjuvantnu hemioterapiju u sastavu cisplatina, lomustin (CCNU) i vinkristin. Različiti pristup u lečenju hemioterapijom, neoadjuvantna ili konkomitantna hemioterapija, primenjivan je zavisno od uzrasta deteta i stadijuma metastatske bolesti. Za decu malog uzrasta, mlađu od četiri godine, nekoliko različitih protokola hemioterapije je korišćeno da bi se odložila radioterapija. U najvećem broju protokola kao što su Baby brain (ESO SIOP), HIT 91, HIT 2000 korišćeni su vinkristin, cisplatina, karboplatina, etopozid i ciklofosfamid u različitim kombinacijama. Kod onih bolesnika gde je procenjeno da imaju lošu prognozu hemioterapija i postoperativna radioterapija, a potom hemioterapija održavanja primenjivana je prema različitim hemioterapijskim protokolima: „osam lekova u jednom danu” (8/1), Baby brain (ESO SIOP), HIT 91 i HIT 2000.

Po sprovedenom onkološkom lečenju pacijenti su kontrolisani svaka tri meseca u prvoj i drugoj godini, svakih šest meseci do kraja pete godine, a potom jednom godišnje. Kontrola stanja bolesti procenjivana je na osnovu kliničkog pregleda i MR pregleda mozga i cele kičme.

3.2.2. KRANIOSPINALNA RADIOTERAPIJA

Kraniospinalna radioterapija je jedna od najzaztevnijih tehnika u radijacionoj onkologiji. Cilj kraniospinalne radioterapije je postizanje uniformne doze, homogeno ozračivanje celog subarahnoidnog prostora koji čine ceo intrakranijalni prostor i spinalni kanal. Više tehnika ozračivanja CSI volumena je u upotrebi. U osnovi je upotreba dva suprotna polja koja uključuju kranijum i gornji cervikalni spinalni kanal i slaganje sa zadnjim spinalnim poljem koje uključuje ceo spinalni subarahnoidalni prostor što omogućava neprekidnu distribuciju terapijske doze. Kod veće, više dece, gornju polovinu spinalnog kanala, sa donjim zadnjim spinalnim poljem povezuje separacija koja slaganjem polja omogućava neprekidnu distribuciju terapijske doze. (18)



Slika 15. Kraniospinalno zračenje (CSI). Osnovna tehnika za CSI uključuje lateralna polja na kranijalni volumen (A) i adekvatno odgovarajuće posteriorno spinalno polje (ili polja)(B). C: pozicija pronacije sa imobilizacijom akvaplastičnom maskom (Kun LE, MacDonald S, Tarbell NJ. Tumors of the posterior fossa and the spinal canal. In: Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE. (editors) Pediatric Radiation Oncology. 5th edition. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2011. pp53-84)

Pozicioniranje i imobilizacija pacijenta, imidžing za planiranje radioterapije

Pozicioniranje pacijenta za kraniospinalnu radioterapiju je veoma delikatno. Pozicija pronacije se prema nekim centrima preporučuje i predstavlja osnovni položaj, a prema drugim centrima u kojima je osnovni položaj supinacija, je alternativni položaj. Položaj u pronaciji je jednostavniji tehnički manevar na kritičnim spojevima između lateralnih kranio-cervikalnih polja i zadnjeg spinalnog polja. Moguća je vizuelna svetlosna kontrola zračnih polja. Sprovođenje kraniospinalne radioterapije u poziciji supinacije ima svoje

prednosti. Pozicija supinacije je nekada medicinski neophodna. Za decu mlađeg uzrasta od tri do pet godina, posebno za decu sa neurološkim problemima ili za decu sa sindromom zadnje lobanjske jame i mutizmom opšta anestezija ili dobra sedacija su neophodne, što zahteva položaj supinacije. Za radioterapijske centre u kojima se još uvek koristi 2D konvencionalna radioterapija preporuka je da pacijenti ne menjaju položaj tokom kraniospinalne radioterapije za kranijalnu komponentu u odnosu na spinalnu komponentu zračenja što se u starim tehnikama kraniospinalne radioterapije u mnogim centrima primenjivalo. (18,56, 136)

U Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije i u našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika osnovni položaj je pronacija, a alternativni supinacija. U periodu od 2000. do 2006. godine primenjivana je konvencionalna, 2D radioterapija. Postojeća tehnika promene položaja pacijenta između kranijalnog dela gde je pacijent pozicioniran na boku i spinalnog dela gde je pacijent pozicioniran u pronaciji promenjena je tehnikom celokupnog kraniospinalnog zračenja u jednom položaju pronacije.

U Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u periodu 2006.do 2007.godine uvedena je nova tehnika 3D konformalna radioterapija koja je u u našoj ispitivanoj grupi bolesnika primenjivana u periodu od 2007. do 2013. godine. Osnovni položaj je pronacija a alternativni supinacija.

Imobilizacija pacijenta omogućava preciznost i reproducibilnost tehnike zračenja. Preporuka je da se pacijenti imobilišu u skladu sa postojećom opremom na radioterapijskom odeljenju. Za konformalnu kraniospinalnu zračnu terapiju koriste se neinvazivni imobilizacioni sistemi koji omogućavaju preciznost i reproducibilnost od 1 do 2 mm što je za pedijatrijsku radioterapiju od dodatnog značaja jer se postiže što manji PTV i time štite okolna zdrava tkiva i organi. (117, 136, 137)

U Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije i u našoj ispitivanoj grupi uvođenjem 3D konformalne radioterapije od 2007.godine koriste se neinvazivni imobilizacioni sistemi, termoplastična maska za glavu i vakumski jastuci za telo, koji omogućavaju preciznost i reproducibilnost zračenja.

CT imidžing (CT za planiranje radioterapije) je obavezan za definisanje ciljnih volumena kraniospinalne zračne terapije i nastavka, boost na zadnju lobanjsku jamu ili ležište tumora kao i radi tačne kalkulacije doze u tkivu prilikom izrade radioterapijskog plana. CT imidžing omogućava aksijalnu i sagitalnu anatomiju pacijenta na osnovu koje će se odrediti volumeni od interesa: GTV, CTV i PTV, organi od rizika (OAR), postaviti aranžman zračnih polja i u softveru za 3D planiranje napraviti radioterapijski plan.

U Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije i u našoj ispitivanoj grupi uvođenjem 3D konformalne radioterapije od 2007.godine koristi se CT imidžing koji je neophodan za 3D planiranje radioterapije.

Definisanje kontura ciljnih volumena i rizičnih organa

Zračenje kraniospinalnog aksisa, osovine, uključuje zračenje celog leptomeningealnog prostora koji se sastoji od kranijalnog i spinalnog dela. Kranijalni deo zračnog volumena obuhvata celu lobanju, kribiformnu ploču, temporalne jame i gornji deo vratne kičme, obično do nivoa C3/C4. Spinalni deo zračnog volumena obuhvata duralnu vreću od donje dela kranijalnog volumena do 1 cm ispod donje ivice duralne vreće koja se određuje prema sagitalnim CT preseccima i obično na donjoj ivici drugog sakralnog, S2 pršljena odnosno između drugog i trećeg sakralnog pršljena, S2 i S3. Donja granica spinalnog polja može se odrediti individualno na osnovu MR pregleda cele kičme gde je donja granica 1 cm ispod donje ivice duralne vreće. (12,18,56) Lateralno granica je celo pršljensko telo uključujući intervertebralne foramene. (138, 139)

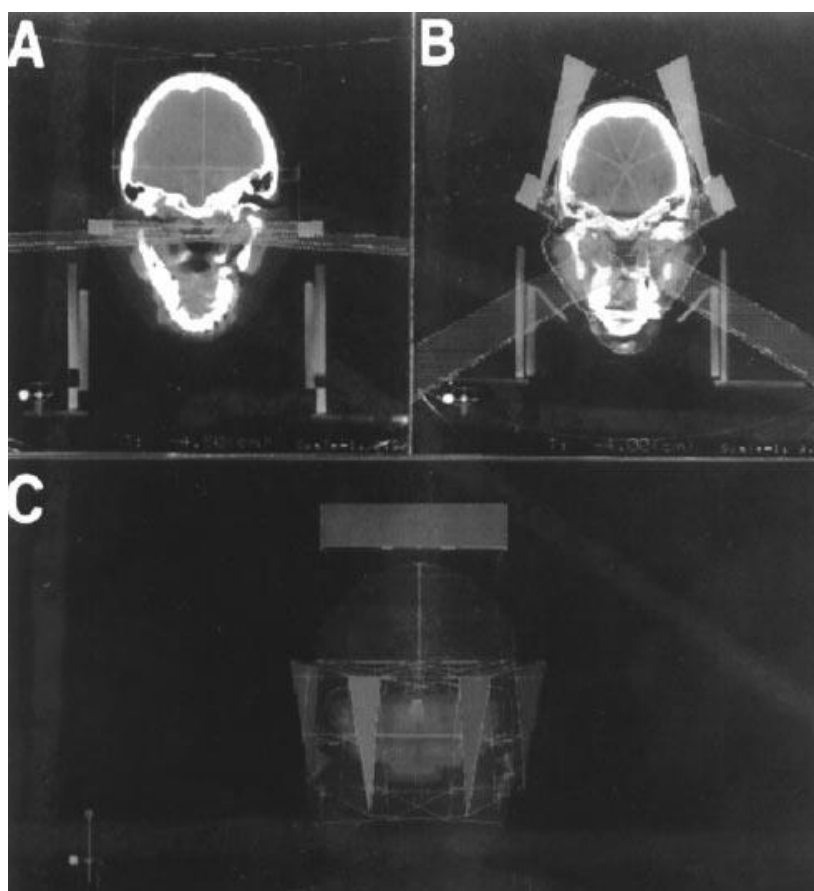
U 3D konformalnoj radioterapiji kraniospinalnog aksisa ciljni volumen podrazumeva kranijalni i spinalni deo i definiše se kao klinički volumen mete (CTV).

Ciljni volumeni su definisani prema preporukama ICRU 50/62. Delineacija svih ciljnih volumena je na osnovu CT imidžinga za planiranje radioterapije sa iv kontrastom i/ili CT-MR fuzijom slike.

U Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije i u našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika ciljni volumeni za zračenje kraniospinalnog aksisa definisani su prema ICRU 50/62 preporukama. Za pacijente kod kojih je sprovedena 3D konformalna radioterapija

urađena je delineacija kliničkog volumena mete (CTV) prema važećim preporukama a na osnovu CT imidžinga za planiranje radioterapije.

Druga faza kraniospinalnog zračenja je boost na zadnju lobanjsku jamu što se smatra standardnim lečenjem. Ovaj volumen se zrači lokalnom tehnikom, preko dva suprotna lateralna zračna polja, ili aranžmanom više ukošenih i nekoplanarnih polja, koja su oblikovana tako da prednjom granicom obuhvataju zadnje klinoidne nastavke sfenoidne kosti, a zadnjom granicom unutrašnji rub lobanje, gornja granica je iznad nivoa tentorijuma, a donja se nalazi ispod donje ivice zadnje lobanjske jame. (18,56,113)

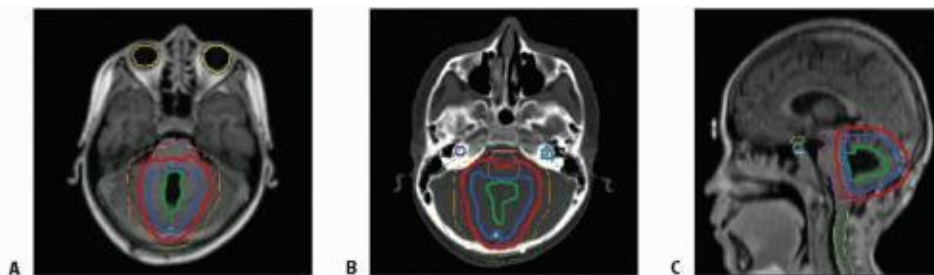


Slika 16. Različite tehnike koje se primenjuju u zračenju zadnje lobanjske jame

- (A) standardna lateralna paralelna suprotna polja (B) dva zadnja ukošena polja sa klinastim filterima (C) dva zadnja ukošena polja sa klinastim filterima i verteks poljem

U 3D konformalnoj radioterapiji zadnje lobanjske jame ciljni volumen podrazumeva celu zadnju lobanjsku jamu i definiše se kao klinički volumen mete (CTV). Gornja granica je tentorium cerebelli, donja granica je ispod donje ivice zadnje lobanjske jame i uključuje prvi cervikalni pršljen, prednja granica je prednja ivica moždanog stabla i zadnja ivica je unutrašnji rub lobanje. (136,137,140)

Druga mogućnost je “boost” na GTV ili ležište tumora sa marginom od 1-2 cm koja čini CTV, a definisana je na CT-u za planiranje. Ova tehnika zahteva kvalitetne slike portal polja za preciznu kontrolu eventualnih odstupanja prilikom svakodnevnog pozicioniranja pacijenta (engleski set up). Osnova za smanjenje boost volumena je podatak da je veoma mali broj relapsa meduloblastoma u zadnju lobanjsku jamu van ležita primarnog tumora, ispod 5 %. Predlog Children Oncology Group (COG) na osnovu sprovedenog trajala je da je boost na ležite tumora dovoljan za meduloblastom umerenog rizika dok boost na zadnju lobanjsku jamu ostaje kao standard u lečenju kod bolesnika sa meduloblastomom visokog rizika (18, 56,108,137,141)



Slika 16. „Boost” na ležište tumora posle resekcije meduloblastoma. GTV= ležište tumora (zeleno) sa dodatnih 1 cm zbog anatomskog širenja čini CTV (plavo) i dodatnih 3 mm geometrijskog širenja određuje PTV (crveno). Prikazano na transverzalnim presecima (A=MRI, B= CT i nivo kohlea prikazane plavo) i sagitalni presek (C= MRI u srednjem preseku prikazuje kičmenu moždinu, moždano stablo, hijazmu u žutoj boji i hipofizu) (Kun LE, MacDonald S, Tarbell NJ. Tumors of the posterior fossa and the spinal canal. In: Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE. (editors) Pediatric Radiation Oncology. 5th edition. Wolters Kluwer/Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia. 2011. pp53-84)

U Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije i u našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika primenjena je druga faza zračenja boost na zadnju lobanjsku jamu. Ciljni volumen za boost zračnu terapiju definisan je prema ICRU 50/62 preporukama. Za pacijente kod kojih

je sprovedena 3D konformalna radioterapija urađena je delineacija kliničkog volumena mete (CTV) prema važećim preporukama a na osnovu radioterapijskog CT imidžinga za planiranje.

Kod kraniospinalna zračne terapije organi od rizika su: mozak (supratentorijalni i infratentorijalni volumen), kohlea leva i desna, optička hijazma, optički nervi levi i desni, očna sočiva levo i desno, temporalni lobusi levi i desni, hipokampus levi i desni, kičmena moždina, moždano stablo, hipofiza i štitna žlezda. (117, 137,140)

U Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije i u našoj ispitivanoj grupi u periodu od 2000. do 2007. godine kada je primenjivana 2D konvencionalna radioterapija zaštita organa u riziku je sprovedena prema tehničkim mogućnostima, zaštitom olovnim blokovima. Za pacijente kod kojih je sprovedena 3D konformalna radioterapija urađena je delineacija organa u riziku prema važećim preporukama a na osnovu CT imidžinga za planiranje radioterapije.

Planiranje kraniospinalnog zračenja i analiza radioterapijskog plana (DVH)

Planiranje radioterapije meduloblastoma ima za cilj ozračivanje celog neuraksisa homogenom dozom. Ovaj zahtev u radioterapiji i danas predstavlja jedan od najvećih tehničkih izazova u planiranju radioterapije i sprovođenju radioterapije zbog potrebe da se ozrači veliki ciljni volumen kompleksnog oblika. Standardni aranžman zračnih polja podrazumeva upotrebu dva lateralna, bočna polja za glavu i jedno zadnje direktno spinalno polje ili dva zadnja direktna spinalna polja. Posebno treba obratiti pažnju na kritična mesta: kraniospinalni prelaz i spinalno-spinalni prelaz. Preporuka je pomeranje mesta separacije dnevno ili u određenom ritmu da bi se smanjila mogućnost podzračivanja ili prezračivanja kritičnih mesta. (12, 137, 140, 142)

U Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije i u našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika u periodu od 2000. do 2007. godine kada je primenjivana 2D konvencionalna radioterapija planiranje kraniospinalne radioterapije je rađeno prema preporukama standardnim aranžmanom polja: dva suprotna paralelna lateralna polja za glavu i jedno ili dva direktna spinalna polja sa kraniospinalnom i spino-spinalnom separacijom. Aranžman polja za zračenje zadnje lobanjske jame činila su dva suprotna, lateralna, paralelna polja. Za

pacijente kod kojih je u periodu od 2007. do 2013. godine sprovedena 3D konformalna radioterapija planiranje radioterapije urađeno je prema važećim preporukama u softverskom sistemu za planiranje 3D konformalne radioterapije, a na osnovu CT imidžinga za planiranje radioterapije uz MR fuziju slike. Aranžman polja za kraniospinalnu radioterapiju činila su dva suprotna, lateralna polja sa ukošenjem za glavu i jedno ili dva direktna spinalna polja sa kraniospinalnom i spino-spinalnom separacijom. Kraniospinalna separacija je kod nekih pacijenata, mlađieg uzrasta u supinacionom položaju gde je postojao dodatni rizik za mijelotoksičnost rađena po preporuci pomeranjem mesta separacije. Zadnja lobanjska jama je zračena kompleksnijim aranžmanom polja koji su činili: dva suprotna lateralna polja sa ukošenjem ili dva suprotna lateralna polja sa ukošenjem i verteks polje. Aranžman polja je rađen prema preporukama gde je cilj da se postigne visok indeks homogenosti tj. homogeno ozračivanje zadnje lobanjske jame uz minimalnu radioterapijsku dozu na organe u riziku.

Preračun terapijske doze se vrši prema preporukama ICRU 50/62. To znači da terapijska doza za mozak treba da bude definisana u sredini centralnog aksisa, a doza za kičmu treba da pokriva ceo kraniospinalni aksis a predviđena dubina je zadnja ivica pršljenkog tela. Varijacija doze u ciljnom volumenu treba da bude u granicama + 7% i -5% u odnosu na željenu dozu u referentnoj tački takođe prema preporukama ICRU 50/62/83. Ukoliko je tehnički moguće postići varijacija doze treba da se kreće u rasponu $\pm 5\%$. (12, 137,140)

U Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije i u našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika preračun terapijske doze vršen je prema ICRU 50/62 preporukama. Za grupu bolesnika koja je lečena 2D konvencionalnom radioterapijom u periodu od 2000. do 2007. godine planiranje je rađeno u 2D sistemu za planiranje u skladu sa softverskim i tehničkim mogućnostima. Za grupu bolesnika koja je lečena 3D konformalnom radioterapijom u periodu od 2007. do 2013. godine korišćen je CMS XiO sistem za planiranje a u skladu sa softverskim mogućnostima svaki radioterapijski plan je analiziran pomoću DVH.

Verifikacija pozicioniranja pacijenta pre i tokom zračenja

Zračna terapija kod pacijenata sa meduloblastomom je tehnički vrlo kompleksna i teško izvodljiva. Pri obavljanju same zračne terapije, reproducibilnost radioterapijskog plana svakodnevno na mašini za zračenje je od suštinskog značaja za ishod lečenja. Stoga je kontrola

kvaliteta pozicioniranja obavezan i veoma značajan deo radioterapijskog tretmana. Kontrola kvaliteta obavlja se pre početka radioterapijskog tretmana i tokom radioterapijskog tretmana. Tačno pozicioniranje zračnih polja u odnosu na pacijenta mora biti provereno na Rendgenskom (Ro)-simulatoru i na radioterapijskoj mašini kontrolnim slikama zračnih polja, portalima koji su kontrola polja pre početka radioterapije. Svako slikano portal polje daje digitalnu sliku koja se, prilagođenim softverskim programom, upoređuje sa digitalno rekonstruisanom radiografijom (DRR) tog istog polja. Dobro poklapanje portal-slike polja sa pridruženom DRR slikom odraz je tačnog pozicioniranja pacijenta u odnosu na zračni aparat. Za 3 D konformalnu zračnu terapiju preporuka je da se tokom zračne terapije portal verifikacija radi jednom nedeljno, po potrebi češće. (12, 82,117,137,140)

U Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije i u našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika verifikacija preciznosti zračenja rađena je prema tehničkim mogućnostima. Za grupu bolesnika koja je lečena 2D konvencionalnom radioterapijom u periodu od 2000. do 2007. godine pozicioniranje i provera zračnih polja rađena je na Ro- simulatoru i na radioterapijskoj mašini na početku zračne terapije, pre prve frakcije, gamagrafijom (megavoltažnom slikom na radiografskom filmu). Za grupu bolesnika koja je lečena 3 D konformalnom radioterapijom u periodu od 2007. do 2013. godine rađeno je pozicioniranje i inicijalna provera zračnih polja na Ro- simulatoru. S obzirom na tehničke mogućnosti radioterapijskih mašina nove generacije slikana su kontrolna polja megavoltažnim energijama, tzv. portal polja na početku zračne terapije, pre prve frakcije i tokom zračne terapije jednom nedeljno i po potrebi, pri položaju supinacije dva puta nedeljno.

3.3. STATISTIČKA ANALIZA

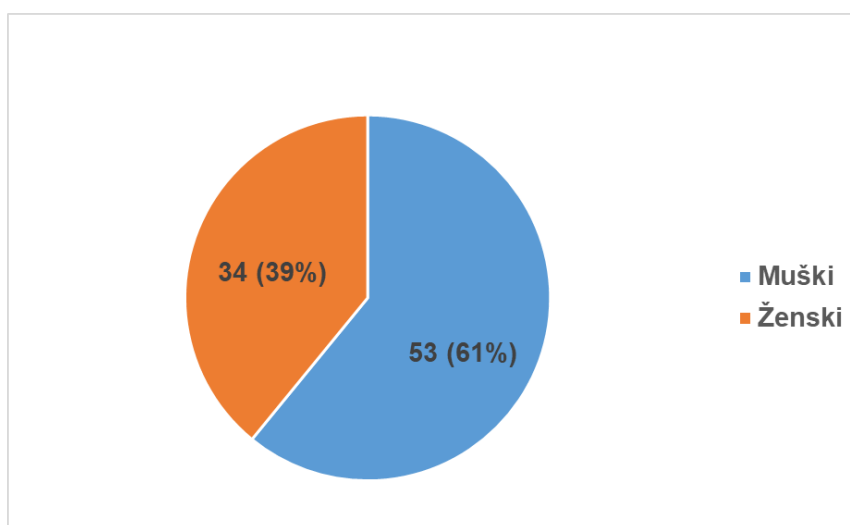
Statistička analiza podataka, u prvom redu, obuhvatila je metode deskriptivne statistike. Normalnost raspodele podatak procenjivana je na osnovu Kolmogorov-Smirnov testa. Prilikom deskriptivnog prikazivanja rezultata rada podaci su predstavljani kao aritmetičke sredine sa odgovarajućom standardnom devijacijom, za kontinuirane varijable, i apsolutnim brojevima sa odgovarajućim procentima, za kategorijalne varijable. Značajnost razlike ispitivanih parametara u studijskim podgrupama procenjivana je na osnovu χ^2 testa i log – rank testa. P vrednost manja od 0,05 je označavala nivo statističke značajnosti. Prediktivna vrednost ispitivanih demografskih i kliničkih parametara u

proceni verovatnoće nastanka ishoda (smrtnog ishoda ili recidiva) ispitivana je univarijantnom i multivarijantnom regresionom analizom. U analizi je vršena i kontrola na moguće konfauding faktore (uzrast i pol). U cilju procenjivanja potencijalnih faktora koji utiču na ukupno preživljavanje i preživljavanje do pojave recidiva korišćene su Kaplan-Majerove krive preživljavanja kao i Coxove regresione krive, zavisno od karakteristika obeležja posmatranja. U cilju procene korelacije između ispitivanih demografskih i kliničkih varijabli sa ishodima u studiji, računat je Spearmanov koeficijent korelacije ranga za neparametarske varijable i Pearsonov test korelacije za parametarske varijable.

4. REZULTATI

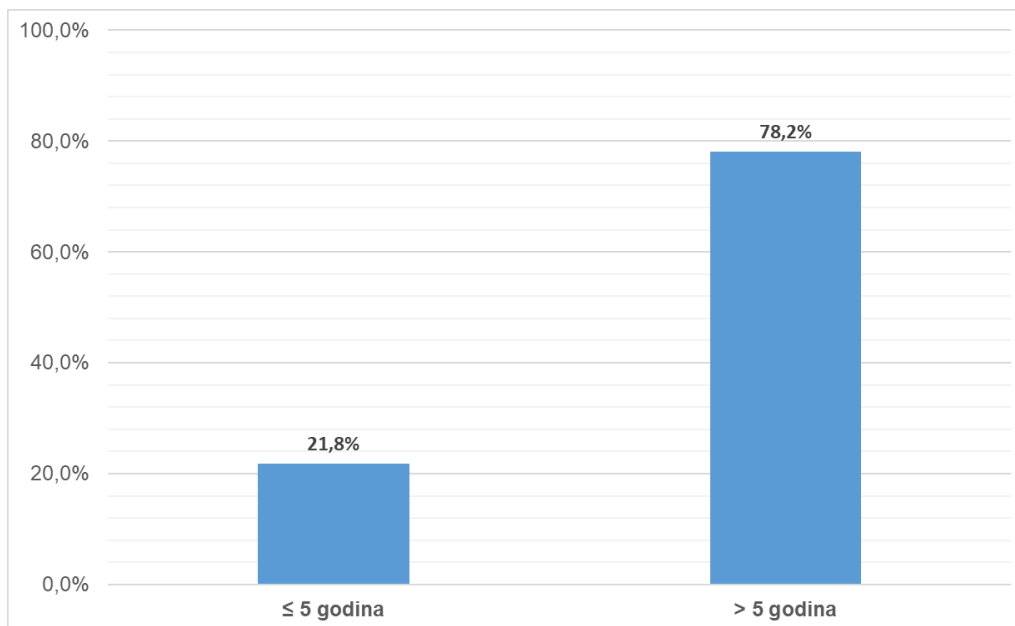
4.1. KLINIČKI ASPEKTI LEČENJA MEDULOBLASTOMA

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika srednji uzrast u vreme postavljanja dijagnoze bio je 8,3 godine , najmlađi bolesnik je imao 2,5 a najstariji 17,3 godina. 82 (94,2%) bolesnika bilo je starije od 3 godine. Odnos muškog u odnosu na ženski pol iznosio je 1,56:1. (Grafikon 1).



Grafikon 1. Ispitivani bolesnici prema polu (N=87)

U grupi od 87 pacijenata koje smo podelili u dve grupe prema uzrastu, mlađi i stariji od pet godina, 19 (21,8%) je bilo starosti do pet godina, a 68 (78,2%) je bilo starije od pet godina. Raspodela prema uzrastu data je u grafikonu 2.

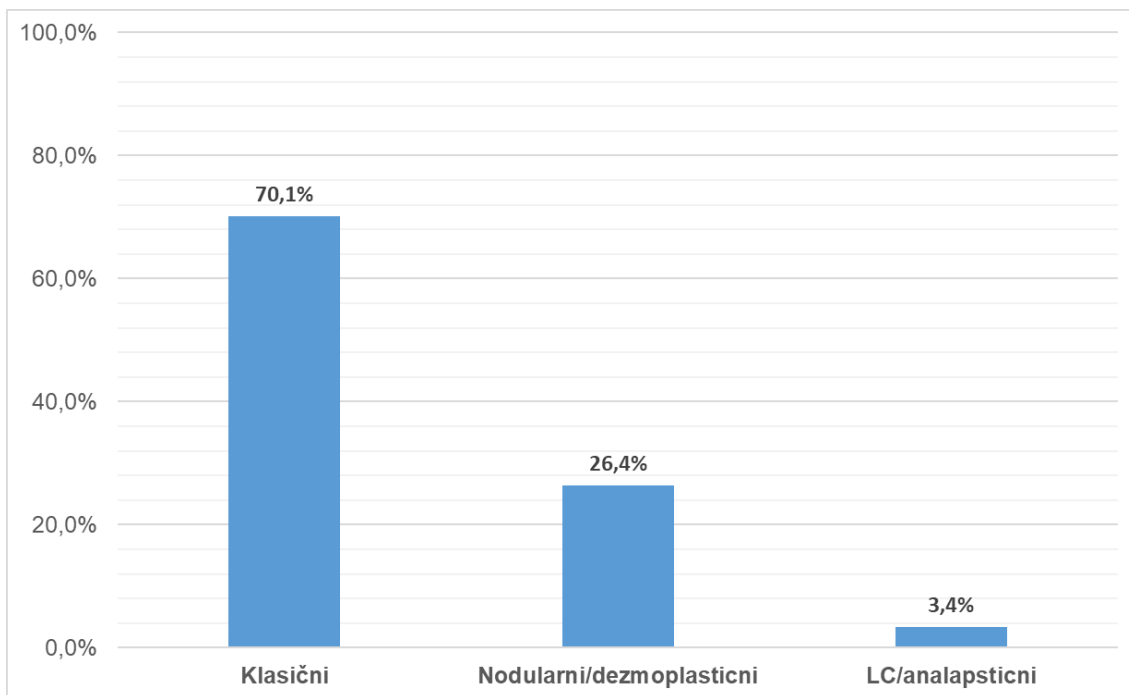


Grafikon 2. Ispitivani bolesnici prema uzrastu (N=87)

Trajanje simptoma od početka bolesti do početka lečenja bilo je od 1 do 18 meseci, medijana 2 meseca. Duže trajanje simptoma odnosno kasnije postavljena dijagnoza u korelaciji je sa većim brojem bolesnika dijagnostikovanih u višem stadijumu bolesti. ($p=0.043$) Univarijantnom Cox regresionom analizom potvrđeno je da je kraće trajanje simptoma u korelaciji sa manjom verovatnoćom za smrtni ishod.

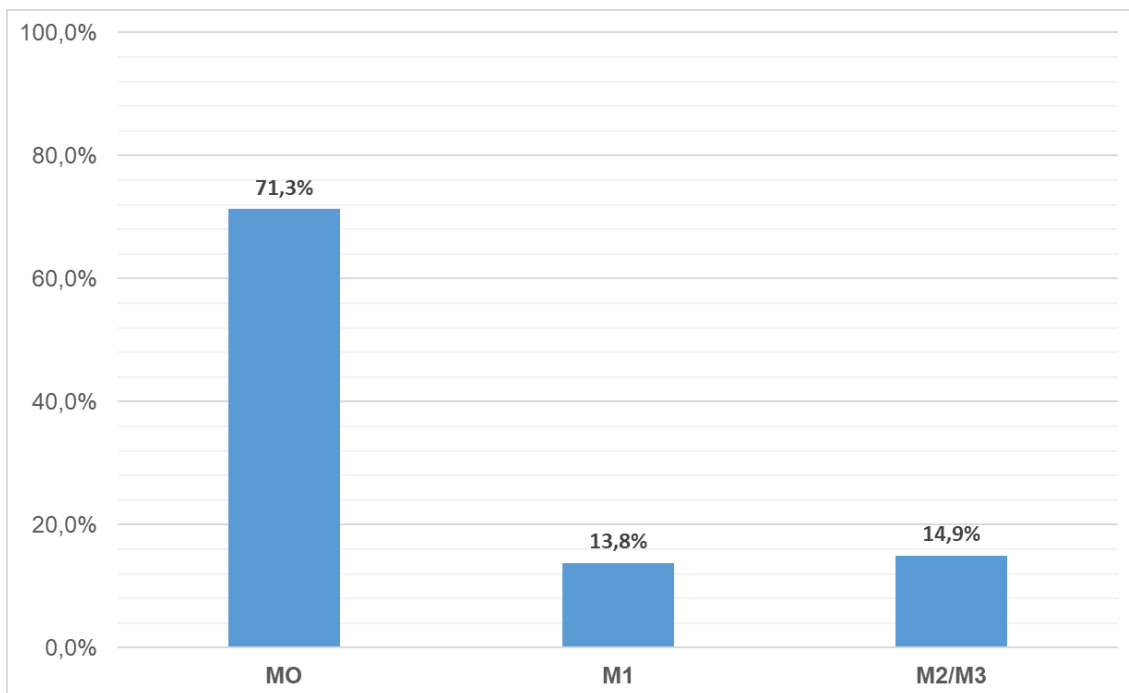
Analizirajući raspodelu prema patohistološkom podtipu klasični meduloblastom dijagnostikovao je kod najvećeg broja bolesnika 61 (70,1%), nodularni / dezmoplastični patohistološki podtip kod 23 (26,4%), a krupnoćelijski (large cell) / anaplastični podtip meduloblastoma imala su 3 (3,4%) bolesnika. (Grafikon 3).

χ^2 test je potvrdio statistički visoko značajnu razliku u ušestalosti patohistoloških podtipova u odnosu na uzrasne grupe. Nodularni / dezmoplastični patohistološki podtip gde smo svrstali i bolesnike sa ekstenzivnom nodularnošću (MBEN) je bio najčešći i dijagnostikovao je kod 75% dece mlađe od pet godina (60 meseci). Klasični meduloblastom je bio najčešći i dijagnostikovao je kod 75% dece starije od pet godina (60 meseci). ($\chi^2=9,765$, $p=0,008$)



Grafikon 3. Ispitivani bolesnici prema PH podtipu tumora (N=87)

Najveći broj bolesnika 62 (71,3%) su bili nemetastatski, stadijum M0, 12 (13,8%) bolesnika su imali mikroskopske metastaze u cerebrospinalnoj tečnosti, stadijum M1, a 13 (14,9%) bolesnika je imalo makroskopske metastaze u endokranijumu i/ili spinalno, stadijum M2 i/ili M3. (Grafikon 4).



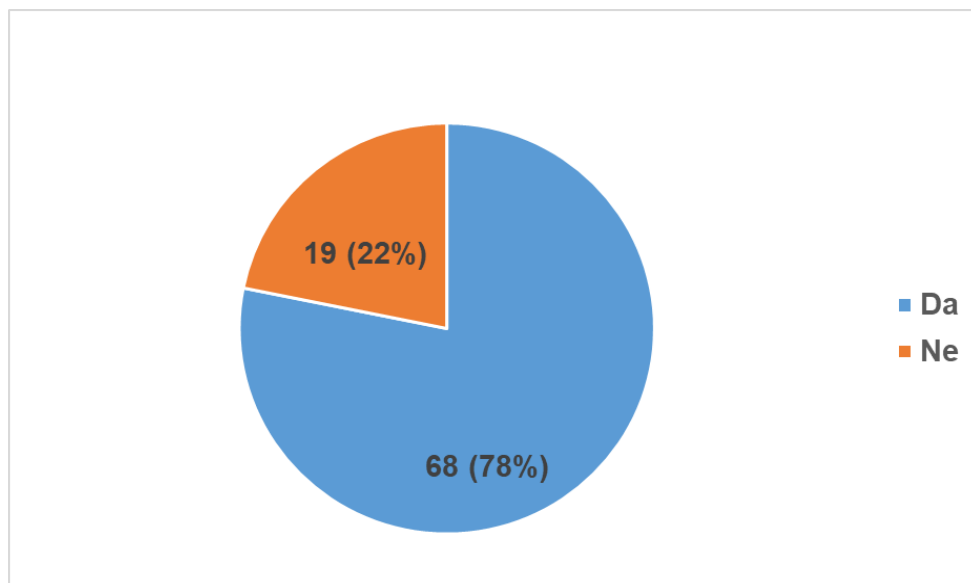
Grafikon 4. Ispitivani bolesnici prema stadijumu metastatske bolesti (N=87)

Nije uočena statistički značajna korelacija između stadijuma metastatske bolesti i uzrasta bolesnika ($p=0,102$).

Nije uočena statistički značajna korelacija između stadijuma metastatske bolesti i patohistološkog podtipa ($p=0,892$).

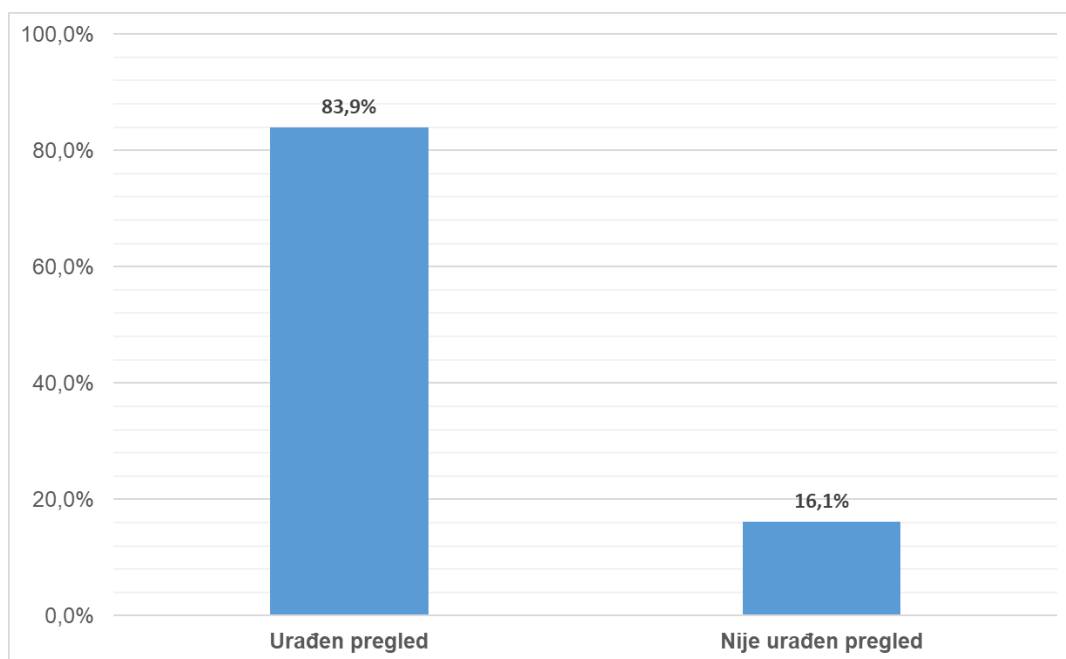
Univarijantnom Cox regresionom analizom potvrđeno je da bolesnici u metastatskom stadijumu bolesti imaju pet puta veći rizik za smrtni ishod. Unakrsni odnos (UO)= 4,989; $p<0,001$

Spinalna diseminacija meduloblastoma dijagnostikovana je MR pregledom cele kičme kod najvećeg broja bolesnika 68 (78,2%). (Grafikon 5)



Grafikon 5. Ispitivani bolesnici prema MR pregledu cele kičme (N=87)

U cilju dijagnostike spinalne diseminacije urađen je citološki pregled likvora na maligne ćelije kod 73 (83,9%) bolesnika. (Grafikon 6).

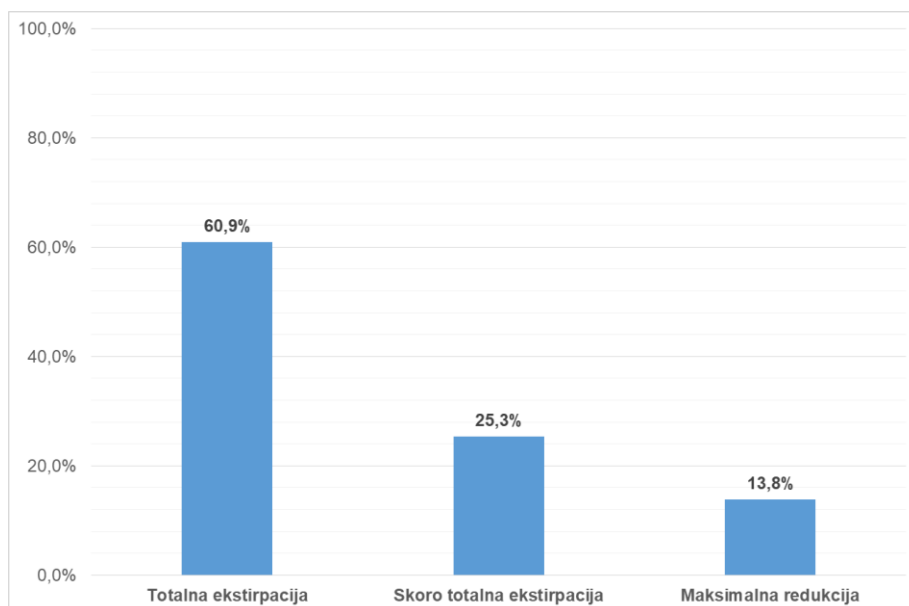


Grafikon 6. Ispitivani bolesnici prema citološkom pregledu likvora na maligne ćelije (N=87)

Poređenjem ove dve metode za dijagnostiku spinalne diseminacije bolesti dobijena je visoka negativna prediktivna vrednost. Zaključak je da postoji visoko neslaganje nalaza i da je MR pregled cele kičme senzitivnija dijagnostička metoda.

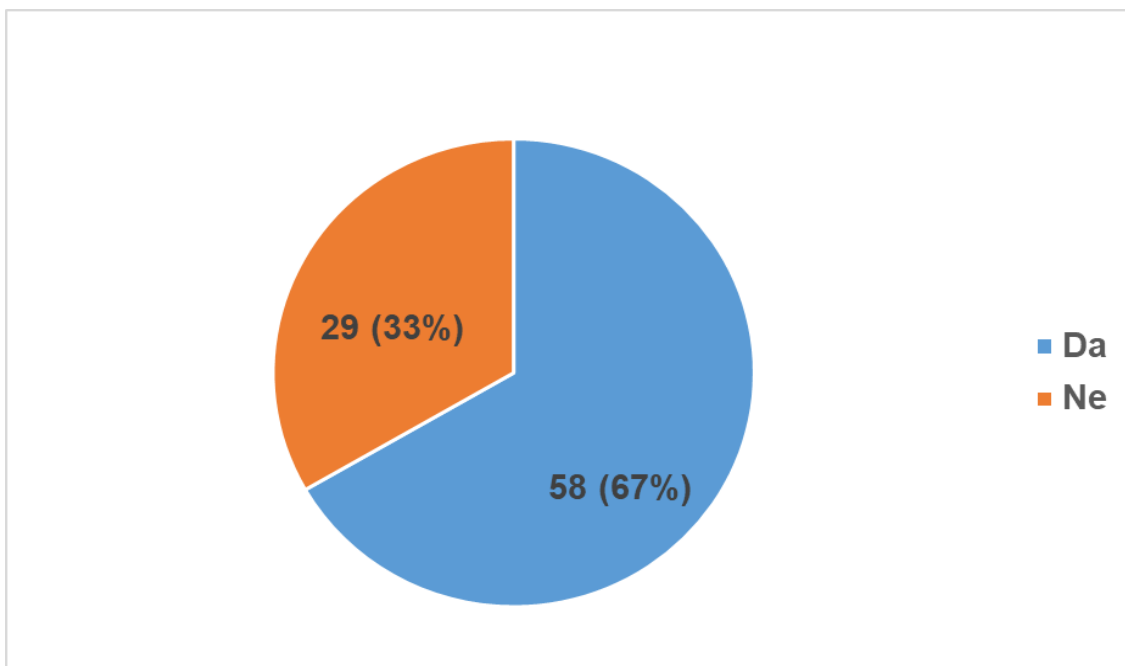
Univarijantnom Cox regresionom analizom potvrđeno je da bolesnici kod kojih je MR pregledom cele kičme dijagnostikovana spinalna diseminacija bolesti imaju veću verovatnoću za smrtni ishod. (Unakrsni odnos (UO)=4,219 ; $p<0,05$)

Svi pacijenti su imali hirurško lečenje. Totalna resekcija učinjena je kod 53 (60,9%) bolesnika, skoro totalna resekcija kod 22 (25,3%) bolesnika i maksimalna redukcija kod 12 (13,8%) bolesnika. Nijedan bolesnik nije imao urađenu samo biopsiju tumora. (Grafikon 7)

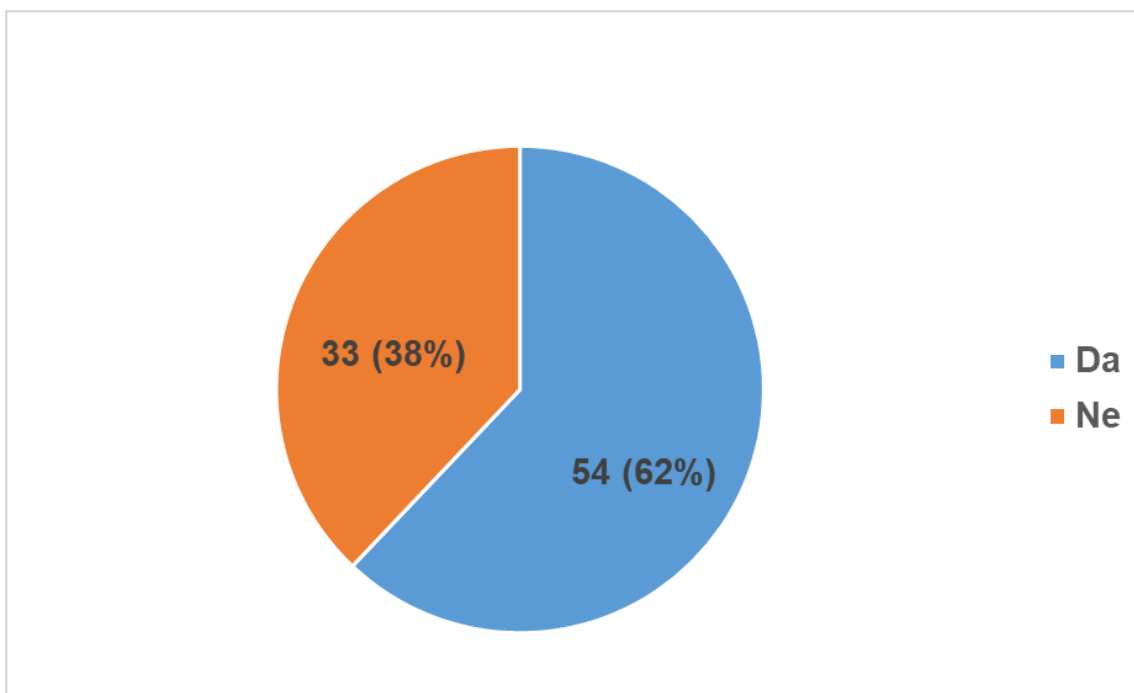


Grafikon 7. Tip hirurškog lečenja

U postoperativnoj evaluaciji MR pregled mozga urađen je kod 58 (67%) bolesnika , a CT mozga urađen je kod 54 (62%) bolesnika. Kod 27 (31%) bolesnika rađen je i MR i CT pregled mozga u postoperativnoj evaluaciji. (Grafikon 8 i Grafikon 9).



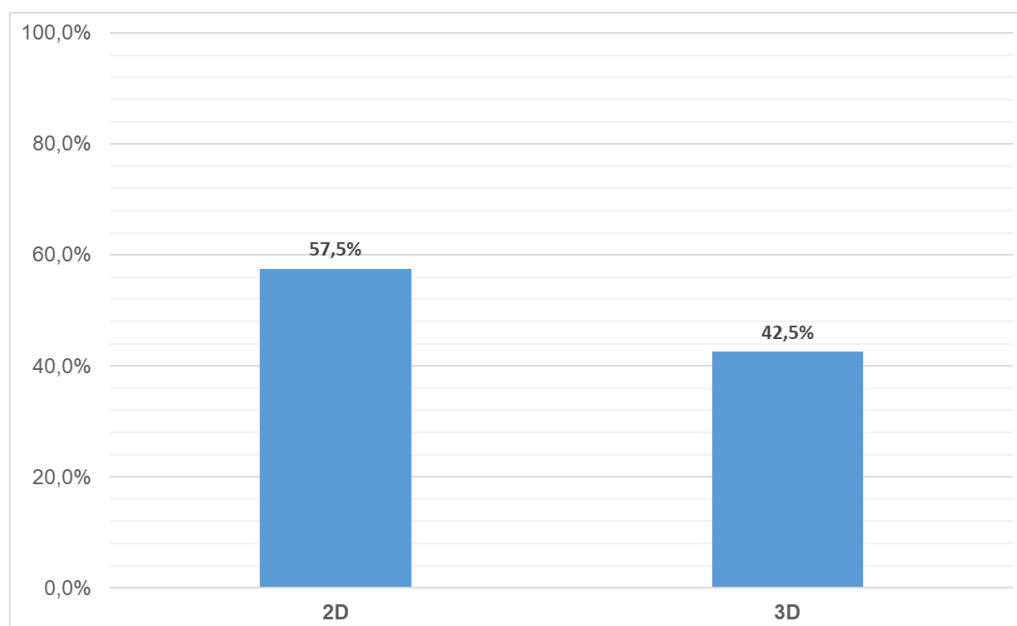
Grafikon 8. Ispitivani bolesnici prema MR pregledu mozga (N=87)



Grafikon 9. Ispitivani bolesnici prema CT pregledu mozga (N=87)

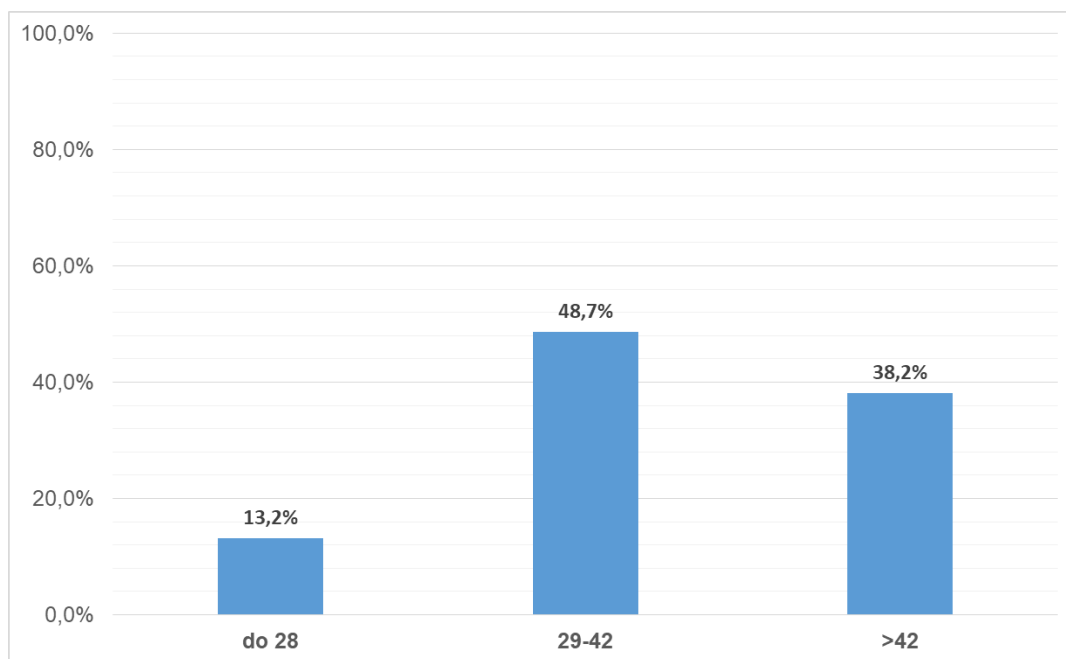
Svi pacijenti su lečeni radioterapijom. Kod 50 (57,5%) je sprovedena dvodimenzionalna, konvencionalna (2D) radioterapija, a kod 37 (42,5%) sprovedena je trodimenzionalna

konformalna (3D) radioterapija. (Grafikon 10) Nije potvrđena statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na tip radioterapije ($p=0.531$)



Grafikon 10. Ispitivani bolesnici prema tipu radioterapije (N=87)

Najveći broj bolesnika 37 (48,7%) započeo je radioterapiju 4 do 6 nedelja (29 do 42 dana) posle hirurškog lečenja. Kod 10 (13,2%) radioterapija je započeta u vremenu kraćem od 28 dana posle operacije, kod 37 (48,7%) u periodu od 29 do 42 dana posle operacije, a kod 29 (38,2%) u periodu dužem od 42 dana. (Grafikon 11) Najkraće vreme od operacije do početka zračne terapije bilo je 21 dan, najduže vreme od operacije do početka zračne terapije bilo je 100 dana, srednja vrednost $42,1 \pm 14,4$ dana, medijana 38 dana.

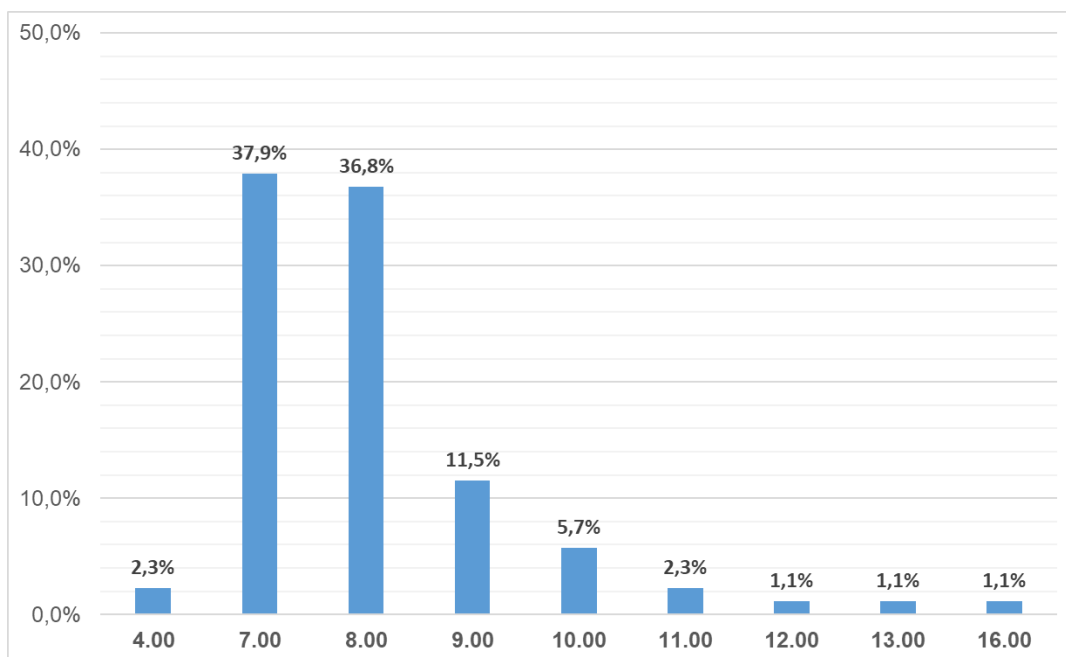


Grafikon 11. Ispitivani bolesnici prema vremenskom intervalu u danima od operacije do početka radioterapije (N=87)

Kod najvećeg broja bolesnika 33 (37,9%) vreme sprovođenja radioterapije u nedeljama bilo je 7 nedelja, kod 32 (36,8%) 8 nedelja, a kod 10 (11,5%) 9 nedelja. (Grafikon 12) Najkraće vreme sprovođenja radioterapije iznosilo je 4 nedelje, najduže 16 nedelja, srednje vreme iznosilo je $8,02 \pm 1,59$ nedelja a medijana 8 nedelja.

Univarijantnom Cox regresionom analizom potvrđeno je da svaka nedelja duže u trajanju radioterapije povećava verovatnoću za smrtni ishod za 1,244 puta odnosno bolesnici kod kojih je radioterapija duže trajala imaju veću verovatnoću za smrtni ishod. Što je duža pauza tokom sprovođenja radioterapije veća je verovatnoća za smrtni ishod. Sa svakim danom pauze verovatnoća za smrtni ishod je rasla 5,5%. (Unakrsni odnos (UO)=1,055; $p < 0,001$)

Sve varijable u univarijantnoj analizi koje su bile značajne na nivou verovatnoće od 0,1 stavljene su u multivarijantni model i kao nezavisni prediktor smrtnog ishoda bila je pauza tokom sprovođenja radioterapije u danima.

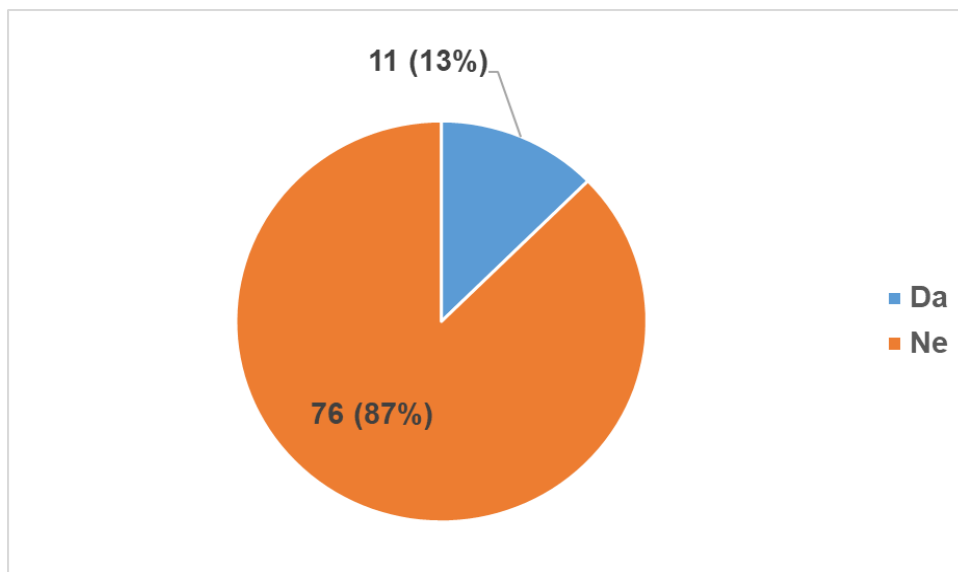


Grafikon 12. Ispitivani bolesnici prema dužini radioterapije u nedeljama (N=87)

Hemioterapijom je lečeno 78 (89,7%). Neoadjuvantnu, preiradijacionu hemioterapiju dobilo je 11 (13%) bolesnika. (Grafikon 13)

χ^2 test je potvrdio statistički značajnu razliku u učestalosti primene neoadjuvantne, preiradijacione hemioterapije kod mlađe dece uzrasta do 5 godina u odnosu na decu stariju od 5 godina. Mlađa deca uzrasta do 5 godina češće su primala neoadjuvantnu hemioterapiju. ($\chi^2=4,114$ $p=0,043$)

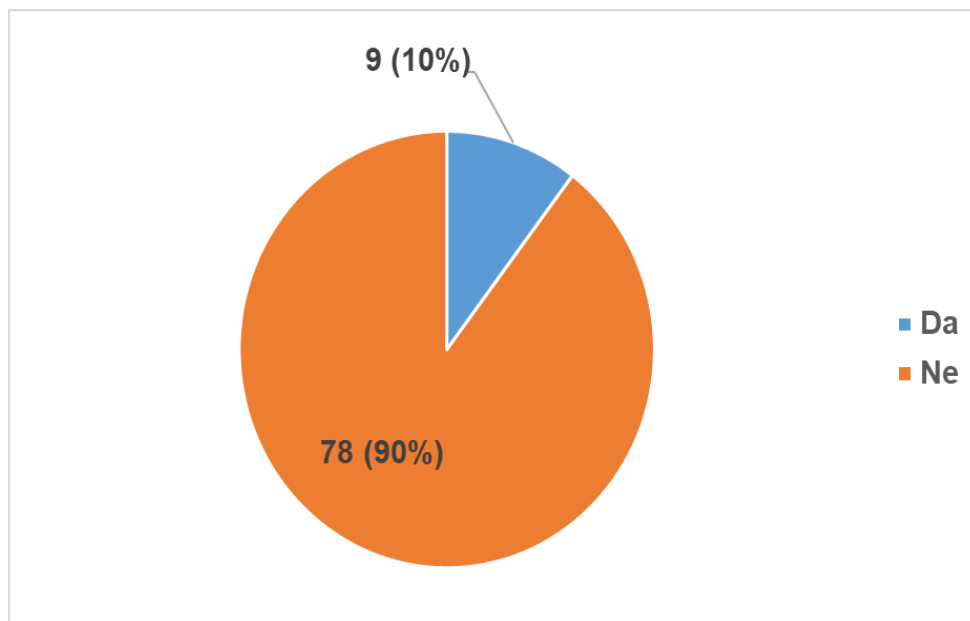
Univarijantna Cox regresiona analiza potvrdila je da su bolesnici koji su imali neoadjuvantnu, preiradijacionu hemioterapiju imali veći rizik za smrtni ishod, ali ovaj rezultat nije bio statistički značajan. ($p=0.078$).



Grafikon 13. Ispitivani bolesnici prema lečenju neoadjuvantnom hemioterapijom (N=87)

Konkomitantnu hemioterapiju dobilo je 9 (10%) bolesnika. (Grafikon 14)

Spearmanovim koeficijentom korelacije potvrđena je statistički značajna povezanost između primene konkomitantne hemioterapije kod bolesnika u metastatskom stadijumu bolesti i bolesnika u nemetastatskom stadijumu bolesti. Bolesnici koji su klasifikovani kao metastatski stadijum bolesti po Changu (M1, M2, M3) češće su dobijali konkomitantnu hemioterapiju. ($p < 0.001$) Bolesnici kod kojih je bio pozitivan citološki pregled likvora na maligne ćelije češće su dobijali konkomitantnu hemioterapiju ($p = 0.002$) i bolesnici kod kojih je MR pregledom cele kičme dijagnostikovana spinalna diseminacija češće su dobijali konkomitantnu hemioterapiju ($p = 0.011$).

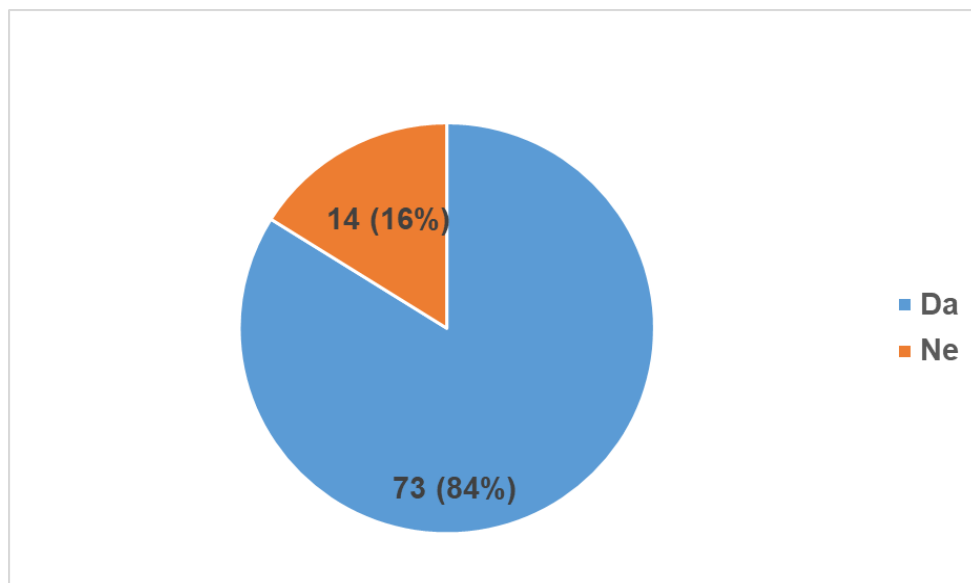


Grafikon 14. Ispitivani bolesnici prema lečenju konkomitantnom hemioterapijom (N=87)

Adjuvantnu hemioterapiju dobio je najveći broj bolesnika 73 (84%). (Grafikon 15)

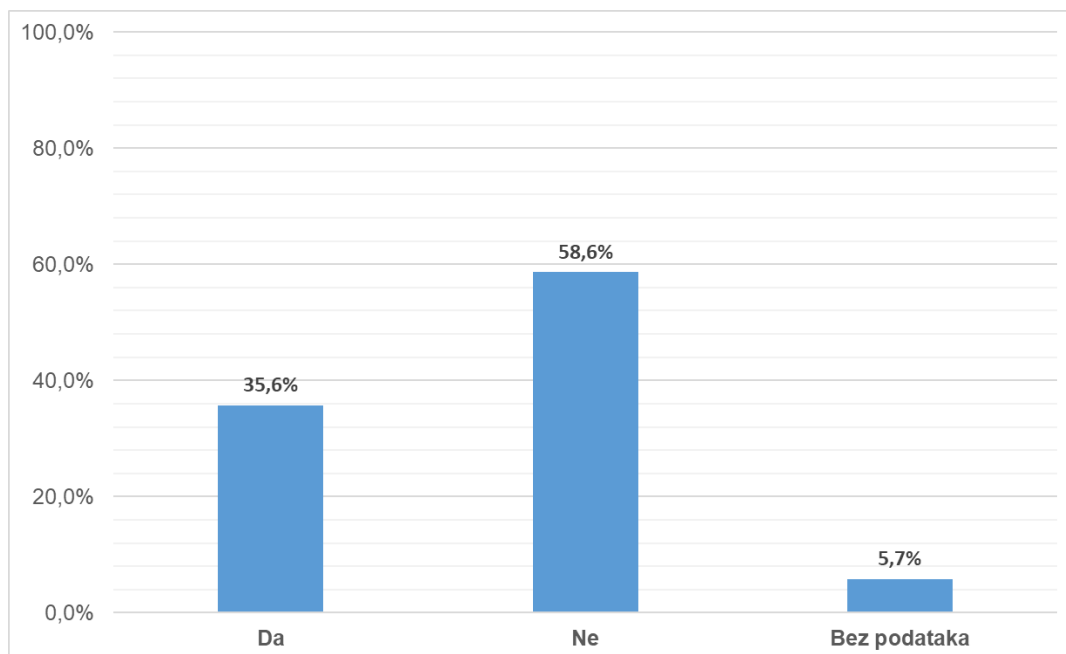
Univarijantna Cox regresiona analiza potvrdila je da su bolesnici koji su završili adjuvantnu hemioterapiju imali manju verovatnoću smrtnog ishoda 2,7 puta. (Unakrsni odnos (UO)=2,723; p=0,015)

Sve varijable u univarijantnoj analizi koje su bile značajne na nivou verovatnoće od 0,1 stavljene su u multivarijantni model i kao nezavisni prediktor smrtnog ishoda bilo je lečenje adjuvantnom hemioterapijom.



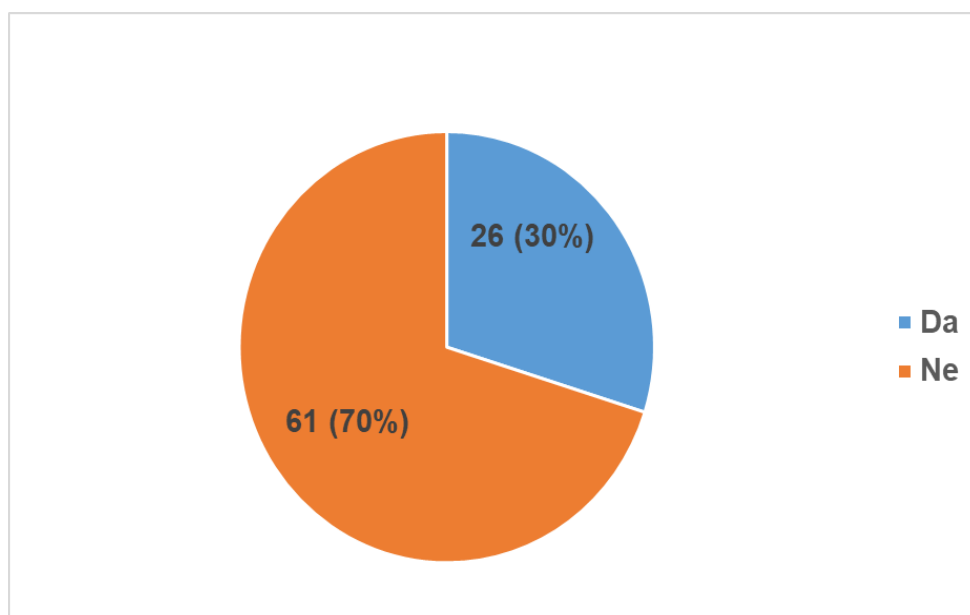
Grafikon 15. Ispitivani bolesnici prema lečenju adjuvantnom hemioterapijom (N=87)

Srednje vreme praćenja u ispitivanoj grupi od 87 bolesnika bilo je 74,35 meseci (SD±52.3), medijana praćenja 58 meseci (rang 4 - 187 meseci). U oktobru 2015. godine 51 (58,6%) bolesnika su bili živi, 31 (35,6%) je umrlo i nemamo podatke za 5 (5,8%) bolesnika. (Grafikon 16) Svi pacijenti su umrli zbog osnovne bolesti.



Grafikon 16. Ispitivani bolesnici u odnosu na smrtni ishod (N=87)

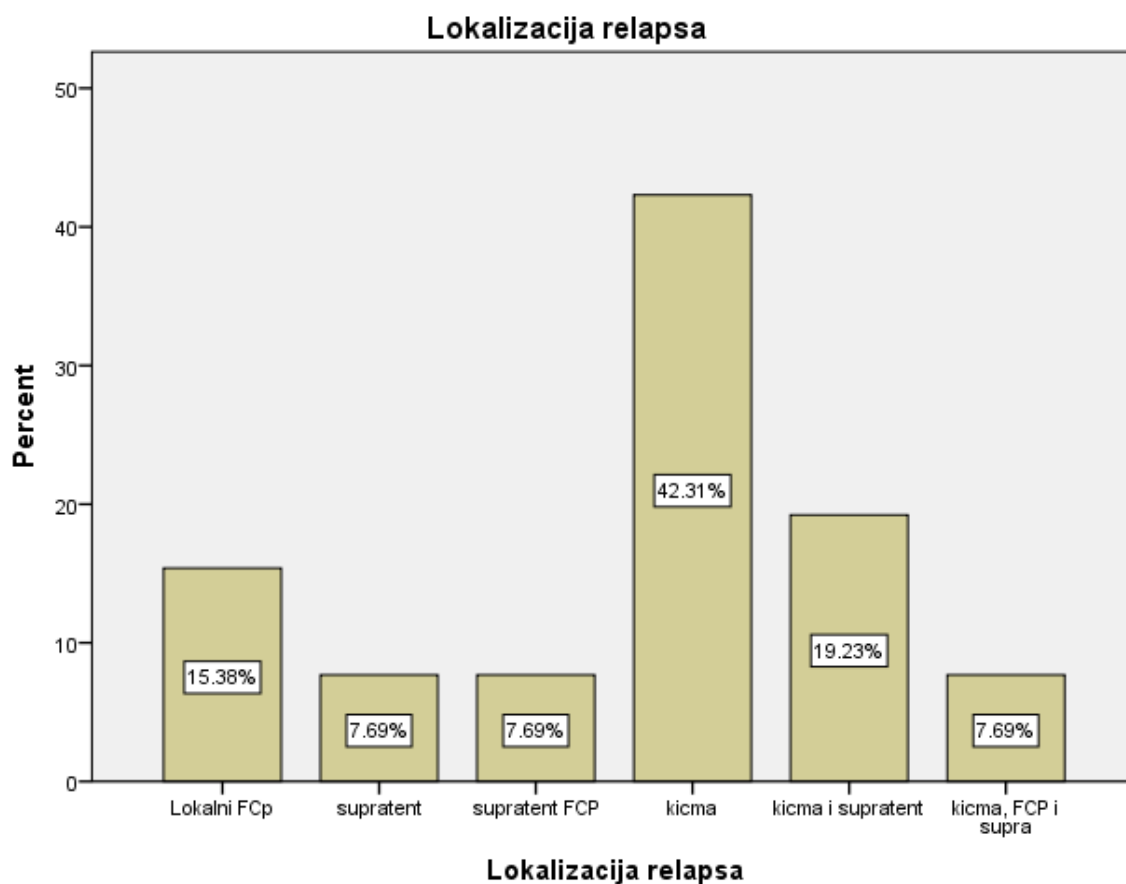
Kod pet bolesnika nismo postigli remisiju bolesti. Relaps bolesti imalo je 26 (29,9%), a bez relapsa je bilo 61 (70,1 %) bolesnika. (Grafikon 17)



Grafikon 17. Ispitivani bolesnici u odnosu na relaps bolesti (N=87)

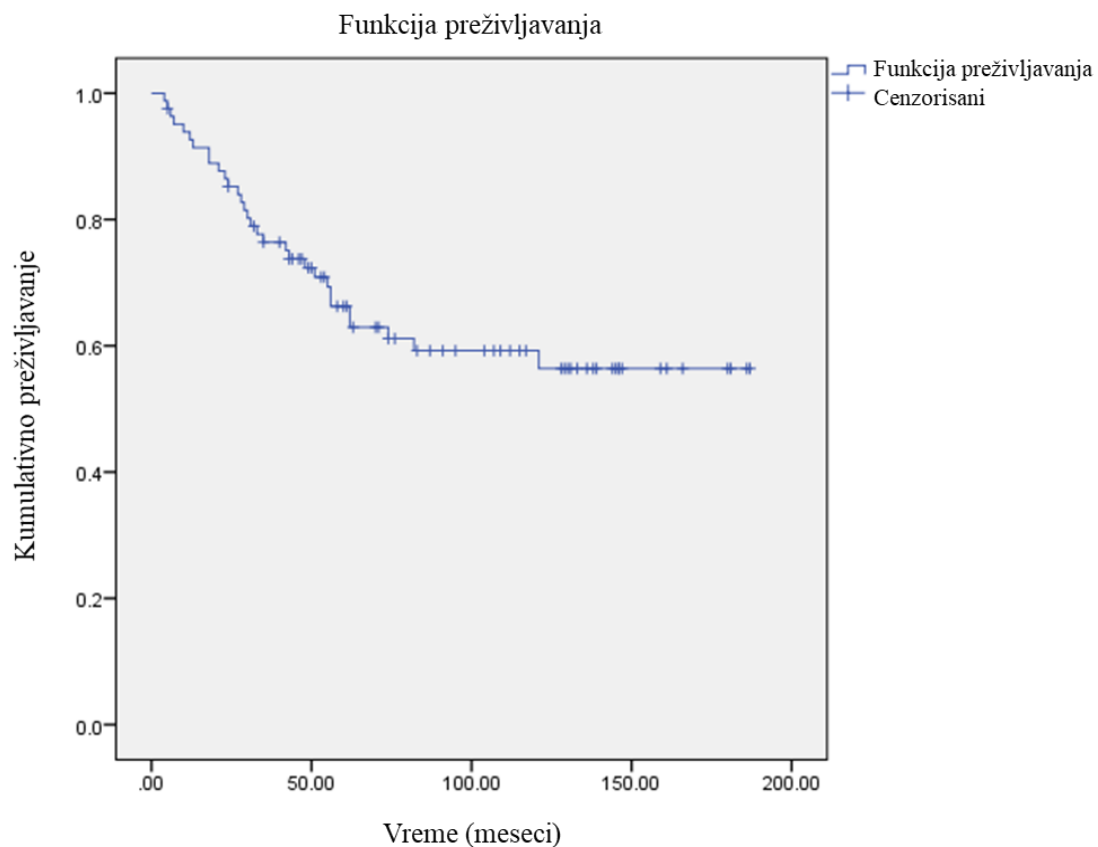
Lokalizacija relapsa je bila sledeća: lokalni relaps u zadnjoj lobanjskoj jami imalo je 4 (15,4%), supratentorijalno 2 (7,7%), supratentorijalno i lokalno 2 (7,7%), spinalno 11 (42,3%) , spinalno i supratentorijalno 5 (19,2%) i spinalno, lokalno i supratentorijalno 2 (7,7%) bolesnika. (Grafikon 18)

Ekstraneuralne metastaze razvile su se kod jednog bolesnika.



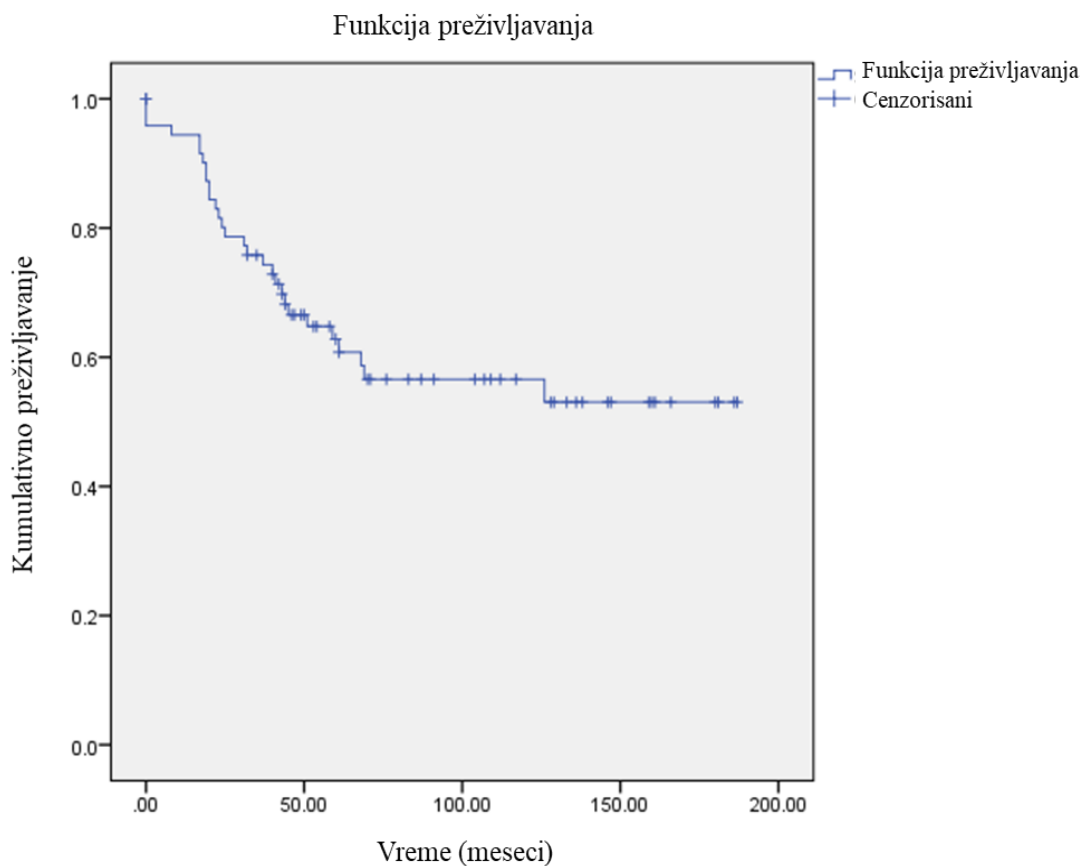
Grafikon 18. Ispitivani bolesnici u odnosu na lokalizaciju relapsa bolesti (N=87)

U ispitanoj grupi od 87 bolesnika kumulativna verovatnoća ukupnog preživljavanja je iznosila: trogodišnje 76,4%, petogodišnje 66,2% i desetogodišnje 59,2% i posle 187 meseci na kraju praćenja 56,4% (interval poverenja (CI) 95%). (Grafikon 19).



Grafikon 19. Kumulativna verovatnoća ukupnog preživljanja (N=87)

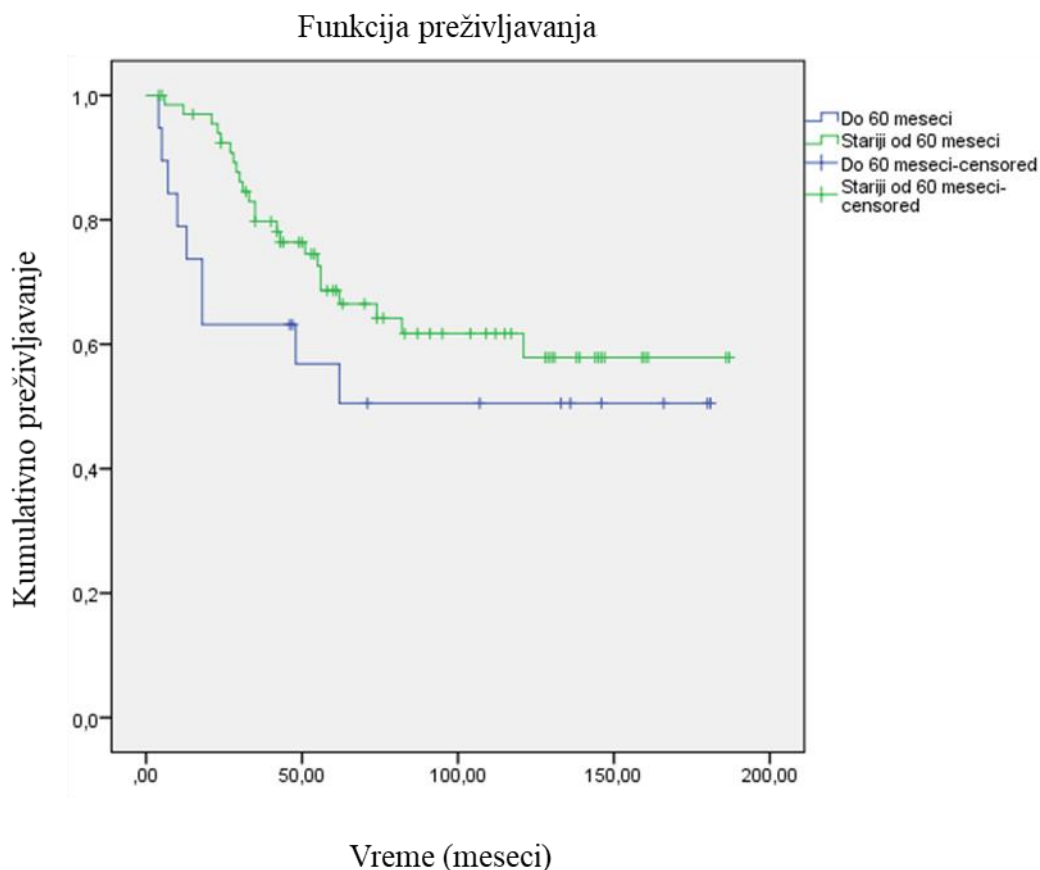
U ispitanoj grupi od 87 bolesnika kumulativna verovatnoća preživljanja bez znakova bolesti je iznosila: trogodišnje 75,8%, petogodišnje 62,8% i desetogodišnje 56,6% i posle 187 meseci na kraju praćenja 53% (interval poverenja (CI) 95%). (Grafikon 20).



Grafikon 20. Kumulativna verovatnoća preživljavanja bez znakova bolesti (N=87)

Analizirali smo rezultate lečenja u odnosu na uzrast. Bolesnike smo podelili u dve grupe. Prvu grupu je činilo 19 bolesnika mlađih od pet godina (60 meseci) a drugu grupu 68 bolesnika starijih od pet godina (60 meseci).

Testiranjem značajnosti razlike log rank testom u kumulativnoj verovatnoći ukupnog preživljavanja za ove dve grupe bolesnika, ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju. Bolje je preživljavanje dece starije od 5 godina (60 meseci), ali ova razlika nije statistički značajna ($p=0,204$) (Grafikon 21).

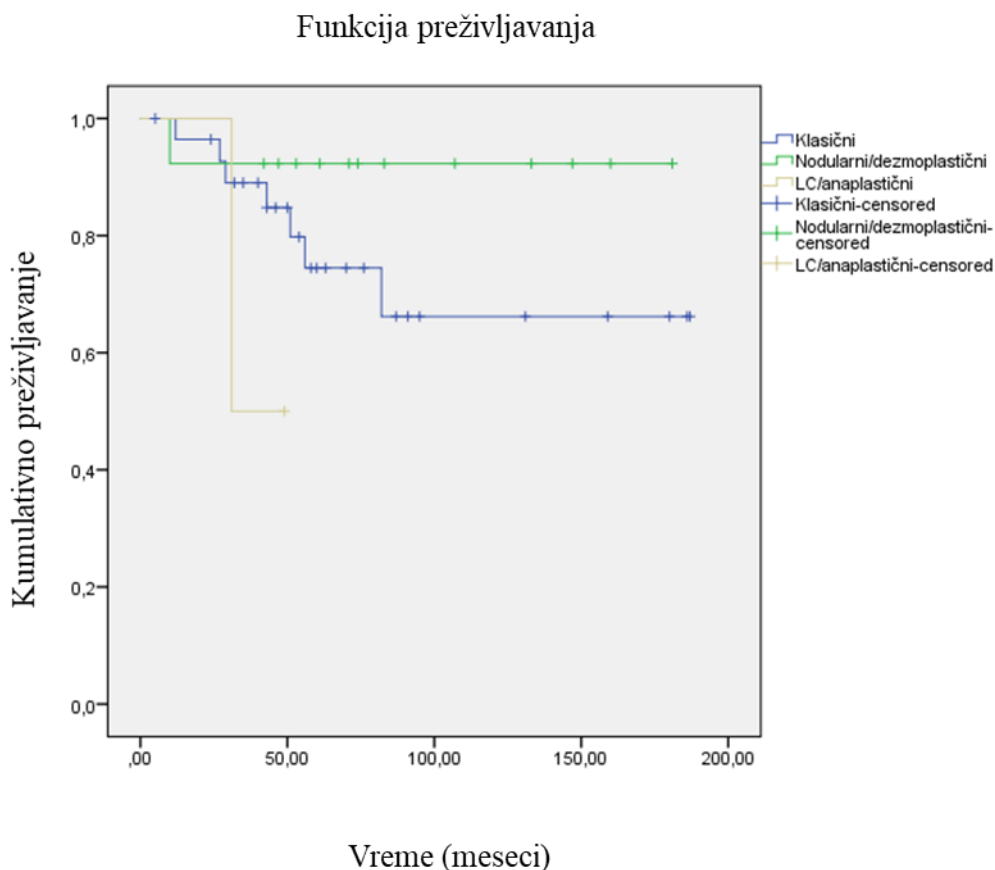


Grafikon 21. Kumulativna verovatnoća ukupnog preživljanja u odnosu na uzrast

Analizirali smo rezultate lečenja u odnosu na patohistološki podtip. Bolesnike smo podelili u tri grupe. Prvu grupu je činilo 61 bolesnika kod kojih je dijagnostikovano klasični meduloblastom, drugu grupu 23 bolesnika kod kojih je dijagnostikovano nodularni/dezmoplastični meduloblastom i treću grupu 3 bolesnika kod kojih je dijagnostikovano krupnoćelijski (large cell)/ anaplastični meduloblastom.

Testiranjem značajnosti razlike log rank testom u kumulativnoj verovatnoći ukupnog preživljanja za ove tri grupe bolesnika, u odnosu na patohistološki podtip postoji visoko statistički značajna razlika u preživljanju. Najbolje preživljanje imala je grupa bolesnika kod kojih je dijagnostikovano nodularni/dezmoplastični meduloblastom. Svi bolesnici koji su živi posle 10 meseci praćenja živi su i dalje. Najlošije preživljanje imala je grupa bolesnika kod kojih je dijagnostikovano krupnoćelijski (large cell)/

anaplastični meduloblastom. Niko nije preživio nakon 50 meseci praćenja. U grupi bolesnika kod kojih je dijagnostikovano klasični meduloblastom svi bolesnici koji su preživeli 80 meseci živi su. ($p < 0,001$) (Grafikon 22).

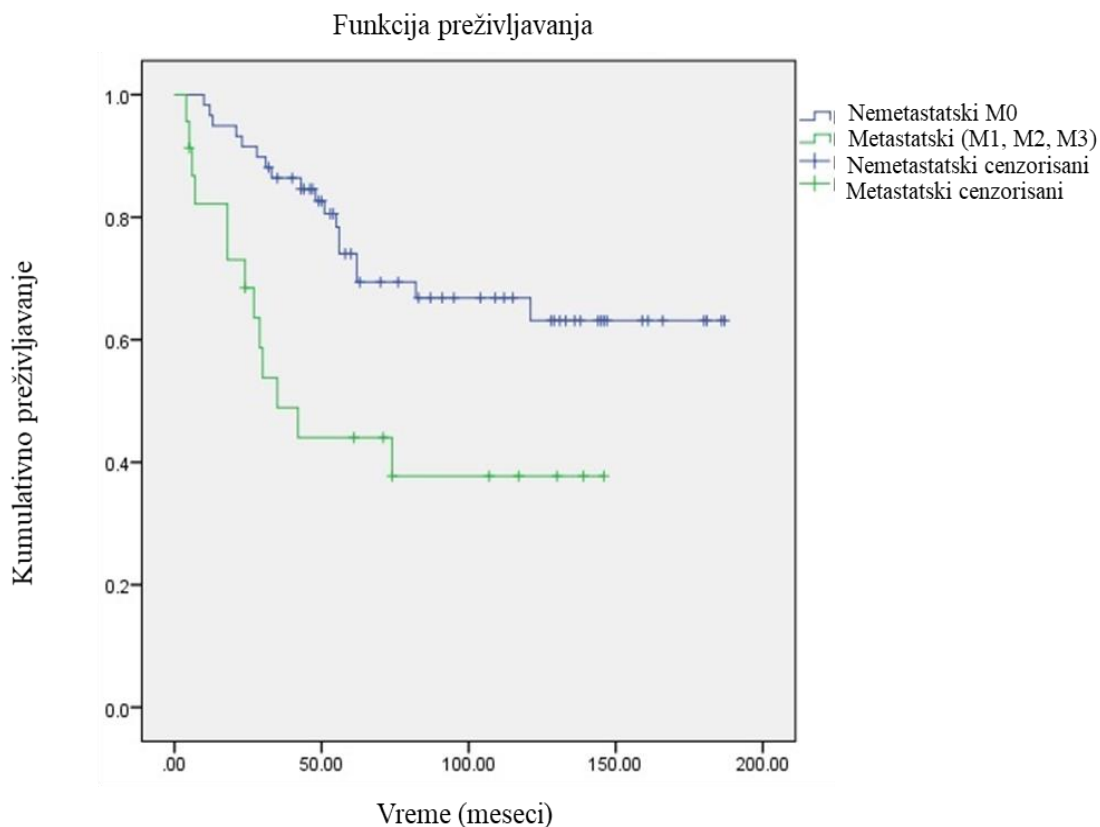


Grafikon 22. Kumulativna verovatnoća ukupnog preživljavanja u odnosu na patohistološki podtip

Za grupu od 62 bolesnika sa lokalizovanom bolesti (M0) kumulativna verovatnoća ukupnog preživljavanja je iznosila: trogodišnje 86,4%, petogodišnje 74% i desetogodišnje 63,1% i posle 187 meseci na kraju praćenja održava se na istom nivou 63,1% (interval poverenja (CI) 95%). (Grafikon 23).

Za grupu od 25 bolesnika sa metastatskom bolesti (M1,M2,M3) kumulativna verovatnoća ukupnog preživljavanja je iznosila: trogodišnje 48,9%, petogodišnje 44% i desetogodišnje 37,7% i posle 146 meseci na kraju praćenja održava se na istom nivou 37,7% (interval poverenja (CI) 95%). (Grafikon 23).

Testiranjem značajnosti razlike u kumulativnoj verovatnoći ukupnog preživljavanja za ove dve grupe bolesnika, sa lokalizovanom i metastatskom bolesti, log rank testom, postoji statistički značajna razlika u preživljavanju. Značajno je bolje preživljavanje bolesnika sa lokalizovanom bolesti (M0) u odnosu na bolesnike sa metastatskom bolesti (M1,M2,M3) ($p=0,003$), (Grafikon 23).



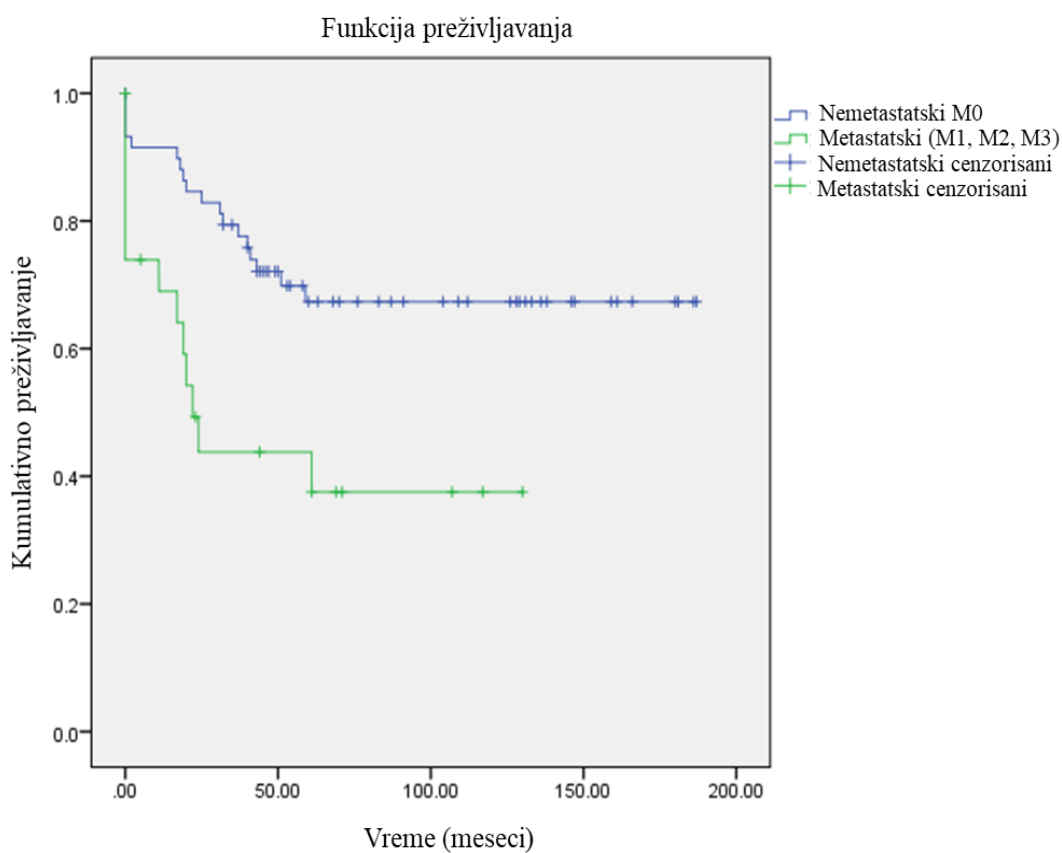
Grafikon 23. Kumulativna verovatnoća ukupnog preživljavanja u odnosu na stadijum metastatske bolesti

Za grupu od 62 bolesnika sa lokalizovanom bolesti (M0) kumulativna verovatnoća preživljavanja bez znakova bolesti je iznosila: trogodišnje 79,4%, petogodišnje 67,4% i desetogodišnje 67,4% i posle 187 meseci na kraju praćenja održava se na istom nivou 67,4% (interval poverenja (CI) 95%). (Grafikon 24).

Za grupu od 25 bolesnika sa metastatskom bolesti (M1,M2,M3) kumulativna verovatnoća preživljavanja bez znakova bolesti je iznosila: trogodišnje 43,8%, petogodišnje 37,5% i

desetogodišnje 37,5% i posle 130 meseci na kraju praćenja održava se na istom nivou 37,5% (interval poverenja (CI) 95%). (Grafikon 24).

Testiranjem značajnosti razlike u kumulativnoj verovatnoći preživljavanja bez znakova bolesti za ove dve grupe bolesnika, sa lokalizovanom i metastatskom bolesti, log rank testom, postoji statistički značajna razlika u preživljavanju. Značajno je bolje preživljavanje bolesnika sa lokalizovanom bolesti (M0) u odnosu na bolesnike sa metastatskom bolesti (M1,M2,M3). ($p=0,004$) (Grafikon 24).



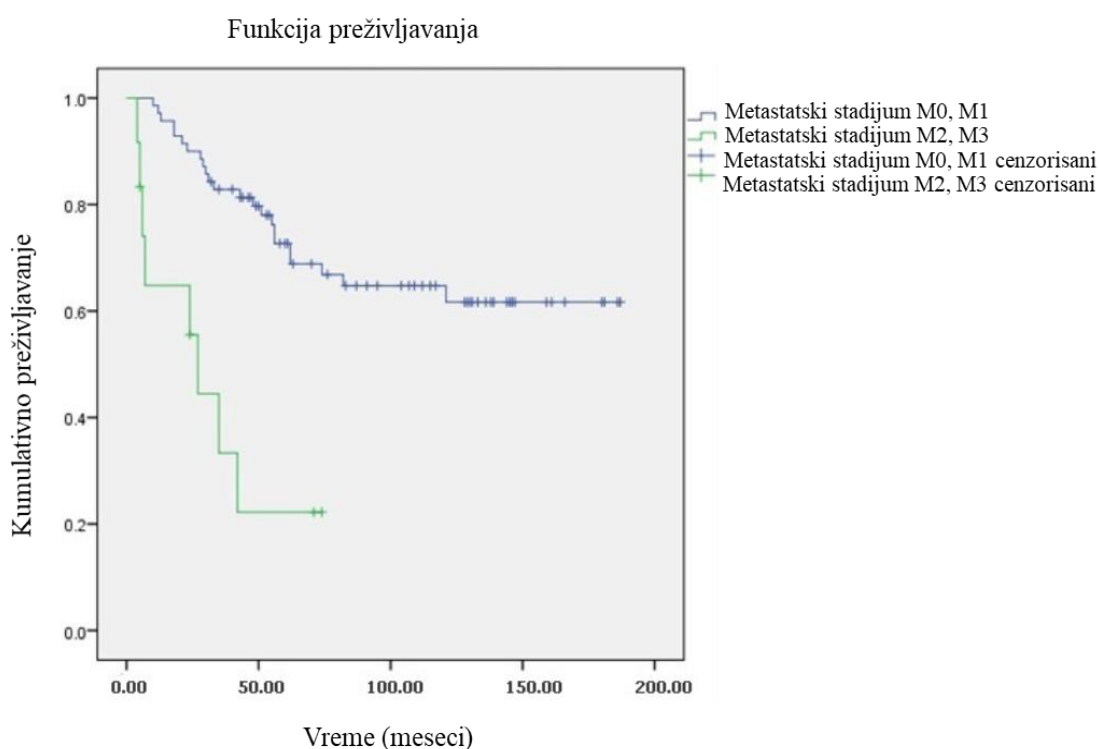
Grafikon 24. Kumulativna verovatnoća preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na stadijum metastatske bolesti

Kada smo bolesnike podelili u dve grupe gde je u prvoj grupi bilo 74 bolesnika sa lokalizovanom bolesti (M0) i mikroskopski metastatskom bolesti (M1), a u drugoj grupi 13 bolesnika sa makroskopski metastatskom bolesti (M2,M3) rezultati su bili sledeći:

Za prvu grupu od 74 bolesnika sa lokalizovanom bolesti (M0) i mikroskopski metastatskom bolesti (M1) kumulativna verovatnoća ukupnog preživljavanja je iznosila: trogodišnje 82,8%, petogodišnje 72,7% i desetogodišnje 64,7% i posle 187 meseci na kraju praćenja iznosi 61,7% (interval poverenja (CI) 95%). (Grafikon 25).

Za drugu grupu od 13 bolesnika sa makroskopski metastatskom bolesti (M2,M3) kumulativna verovatnoća ukupnog preživljavanja je iznosila: trogodišnje 33,3%, petogodišnje 22% i posle 74 meseci koliko iznosi dužina praćenja, na kraju praćenja održava se na istom nivou 22% (interval poverenja (CI) 95%). (Grafikon 25).

Testiranjem značajnosti razlike u kumulativnoj verovatnoći ukupnog preživljavanja log rank testom za ove dve grupe bolesnika, sa lokalizovanom i mikrometastatskom bolesti i druge grupe sa makroskopski metastatskom bolesti, postoji visoko statistički značajna razlika u preživljavanju. Značajno je bolje preživljavanje bolesnika sa lokalizovanom i mikrometastatskom bolesti (M0, M1) u odnosu na bolesnike sa makroskopski metastatskom bolesti (M2,M3) ($p < 0,0001$) (Grafikon 25).

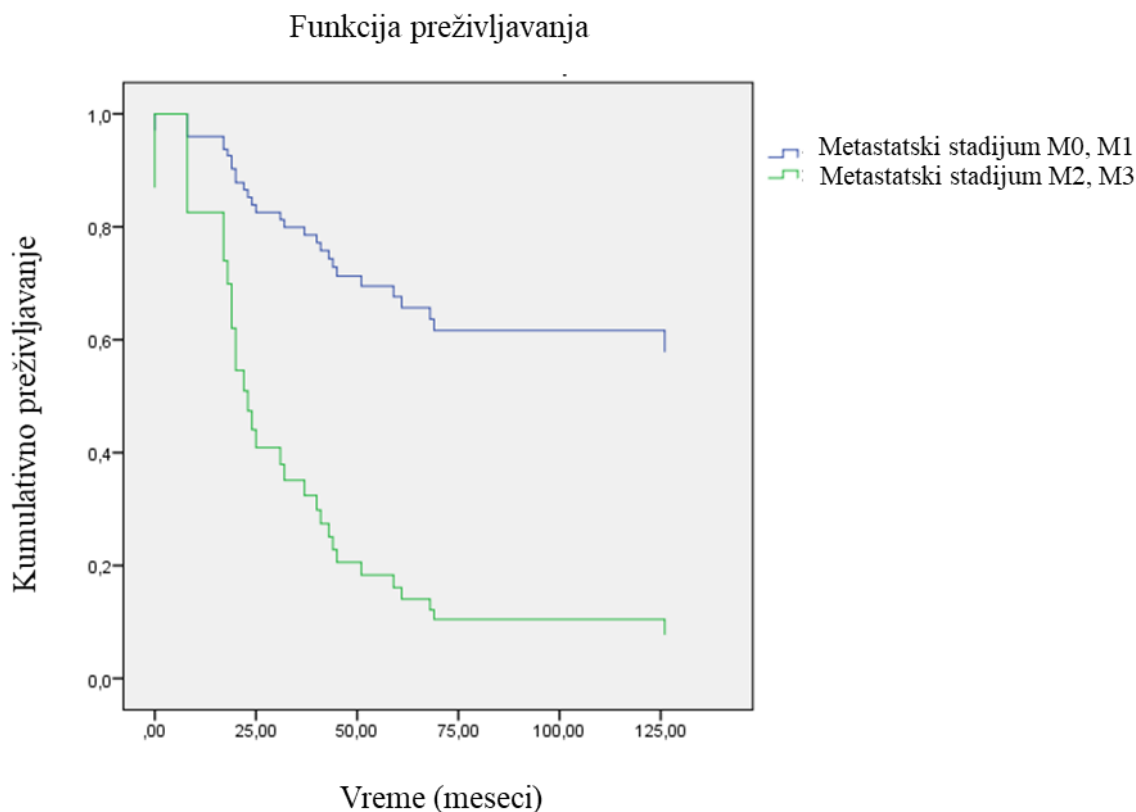


Grafikon 25. Kumulativna verovatnoća ukupnog preživljavanja u odnosu na stadijum metastatske bolesti (M0,M1 vs.M2,M3)

Za prvu grupu od 74 bolesnika sa lokalizovanom bolesti (M0) i mikroskopski metastatskom bolesti (M1), kumulativna verovatnoća preživljavanja bez znakova bolesti iznosila je: trogodišnje 81%, petogodišnje 68,3% i desetogodišnje 61,3% i posle 187 meseci na kraju praćenja iznosi 57,4% (interval poverenja (CI) 95%). (Grafikon 26).

Za drugu grupu od 13 bolesnika sa makroskopski metastatskom bolesti (M2,M3) kumulativna verovatnoća preživljavanja bez znakova bolesti iznosila je: trogodišnje 22%, petogodišnje 22% i posle 71 meseci koliko iznosi dužina praćenja, na kraju praćenja održava se na istom nivou 22% (interval poverenja (CI) 95%). (Grafikon 26).

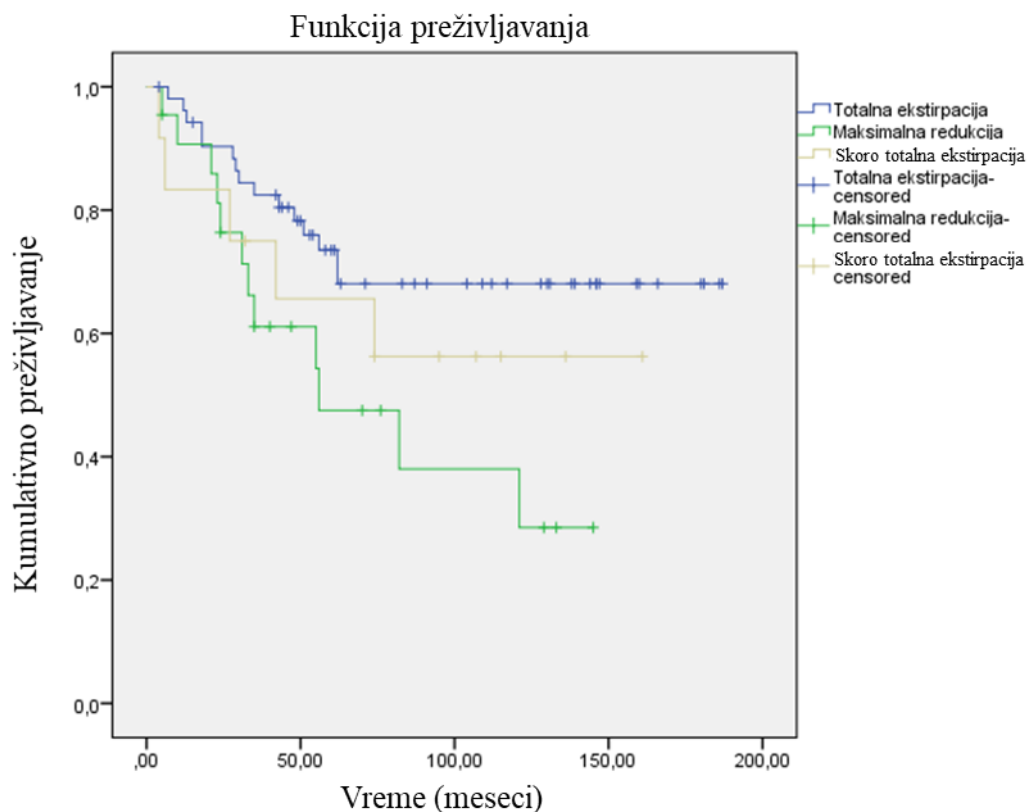
Testiranjem značajnosti razlike u kumulativnoj verovatnoći preživljavanja bez znakova bolesti log rank testom za ove dve grupe bolesnika, sa lokalizovanom i mikrometastatskom bolesti i druge grupe sa makroskopski metastatskom bolesti, postoji visoko statistički značajna razlika u preživljavanju. U grupi bolesnika sa lokalizovanom i mikrometastatskom bolesti (M0,M1) poslednji relaps je u 73. mesecu praćenja, a u grupi bolesnika sa makroskopski metastatskom bolesti (M2,M3) poslednji relaps je u 74. mesecu praćenja ali je u ovoj grupi 60% bolesnika imalo relaps bolesti do 25. meseca, a 80% do 50. meseca praćenja. Značajno je bolje preživljavanje bolesnika sa lokalizovanom i mikrometastatskom bolesti (M0, M1) u odnosu na bolesnike sa makroskopski metastatskom bolesti (M2,M3) ($p < 0,0001$) (Grafikon 26).



Grafikon 26. Kumulativna verovatnoća preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na stadijum metastatske bolesti (M0,M1 vs.M2,M3)

Analizirali smo rezultate lečenja u odnosu na tip hirurškog lečenja. Bolesnike smo podelili u tri grupe. Prvu grupu je činilo 53 bolesnika kod kojih je učinjena totalna ekstirpacija, drugu grupu 22 bolesnika kod kojih je učinjena skoro totalna ekstirpacija i treću grupu 12 bolesnika kod kojih je učinjena maksimalna redukcija tumora.

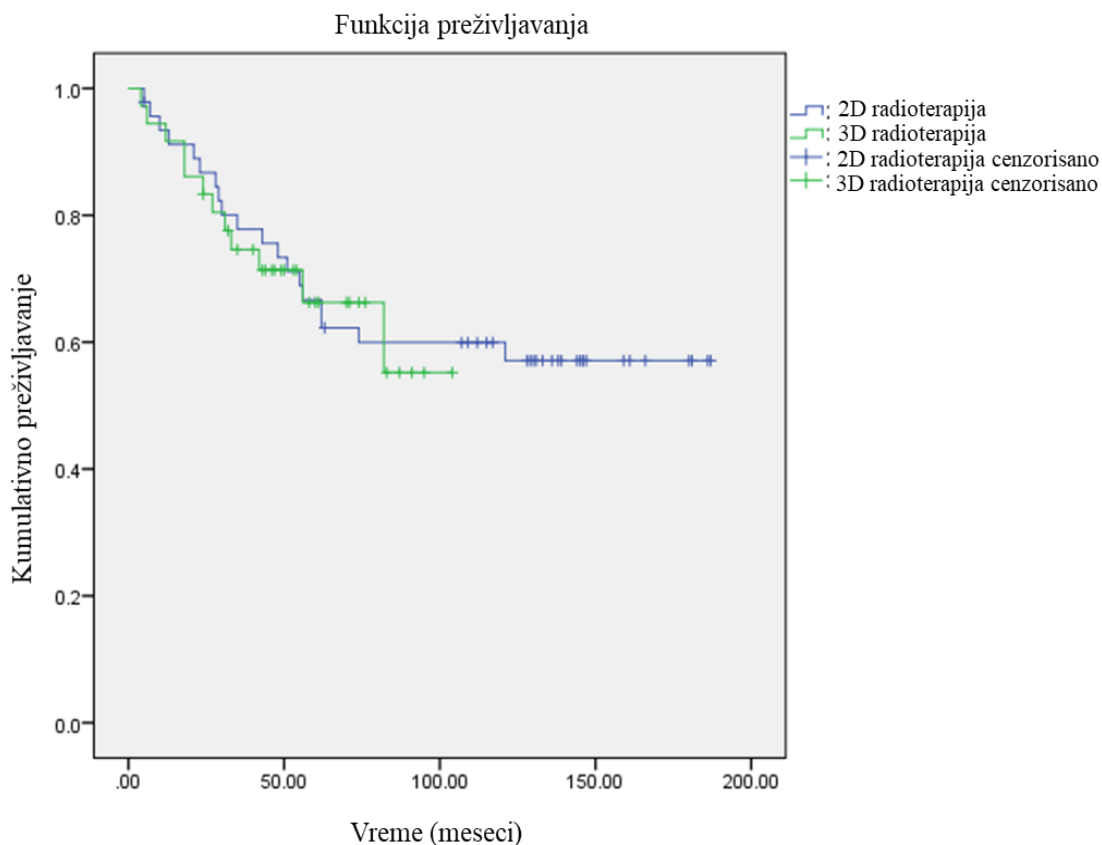
Testiranjem značajnosti razlike log rank testom u kumulativnoj verovatnoći ukupnog preživljavanja za ove tri grupe bolesnika, u odnosu na tip hirurškog lečenja postoji statistički značajna razlika u preživljavanju. Najbolje preživljavanje imala je grupa bolesnika kod kojih je učinjena totalna ekstirpacija tumora. Svi bolesnici koji su preživeli 62 meseca živi su. Nešto lošije preživljavanje je u grupi bolesnika kod kojih je učinjena skoro totalna ekstirpacija tumora. Svi bolesnici koji su preživeli 74 meseca živi su. Najlošije preživljavanje je u grupi bolesnika kod kojih je učinjena maksimalna redukcija tumora. Većina bolesnika umrla je u prvih 35 meseci. Samo tri bolesnika su živi nakon 121 meseca. ($p=0,021$) (Grafikon 27).



Grafikon 27. Kumulativna verovatnoća ukupnog preživljavanja u odnosu na tip hirurškog lečenja

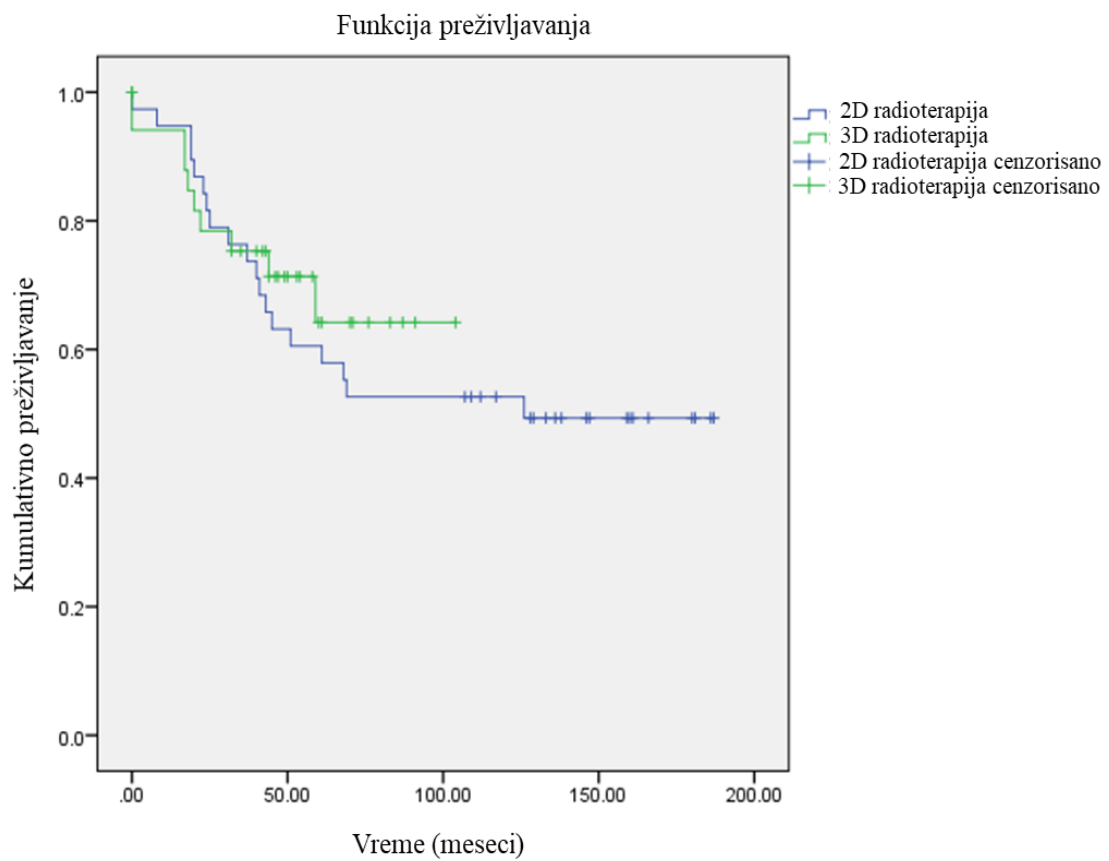
Analizirali smo rezultate lečenja u odnosu na tip radioterapije. Bolesnike smo podelili u dve grupe. Prvu grupu je činilo 50 bolesnika koji su lečeni dvodimenzionnom (2D) konvencionalnom radioterapijom, a drugu grupu 37 bolesnika koji su lečeni trodimenzionalnom (3D) konformalnom radioterapijom.

Testiranjem značajnosti razlike log rank testom u kumulativnoj verovatnoći ukupnog preživljavanja za ove dve grupe bolesnika, koji su lečeni 2D radioterapijom i 3 D konformalnom radioterapijom, ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju. Nema razlike u ukupnom preživljavanju bolesnika koji su lečeni 3D konformalnom zračnom terapijom u odnosu na bolesnike koji su lečeni 2 D konvencionalnom radioterapijom. ($p=0.862$), (Grafikon 28).



Grafikon 28. Kumulativna verovatnoća ukupnog preživljavanja u odnosu na tip radioterapije (2D vs.3D)

Testiranjem značajnosti razlike log rank testom u kumulativnoj verovatnoći preživljavanja bez znakova bolesti za ove dve grupe bolesnika, koji su lečeni 2D radioterapijom i 3 D konformlnom radioterapijom, ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju. Nema razlike u preživljavanju bez znakova bolesti grupe bolesnika koji su lečeni 3D konformalnom zračnom terapijom u odnosu na grupu bolesnika koji su lečeni 2D konvencionalnom radioterapijom. ($p=0.531$), (Grafikon 29).



Grafikon 29. Kumulativna verovatnoća preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na tip radioterapije (2D vs.3D)

4.2. TRODIMENZIONALNA KONFORMALNA KRANIOSPINALNA RADIOTERAPIJA

Trodimenzionalna (3D) konformalna radioterapija ima za cilj postizanje uniformne doze, homogeno ozračivanje celog subarahnoidnog prostora koji čine ceo intrakranijalni prostor i spinalni kanal i ograničeno, minimalno ozračivanje okolnih zdravih tkiva i organa. U osnovi ove tehnike je upotreba dva suprotna polja koja uključuju kranijum i gornji cervikalni spinalni kanal i njihovo slaganje sa zadnjim spinalnim poljem koje uključuje ceo spinalni subarahnoidni prostor što omogućava neprekidnu distribuciju terapijske doze. Zračenje spinalne regije se kod veće, više dece, ostvaruje tako što gornju polovinu spinalnog kanala, sa donjim zadnjim spinalnim poljem povezuje separacija koja slaganjem polja omogućava neprekidnu distribuciju terapijske doze.

Pozicioniranje i imobilizacija pacijenta, CT skener za planiranje radioterapije

Od kada smo uveli 3D konformalnu kraniospinalnu radioterapiju u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije osnovni položaj pacijenta je pozicija pronacije. Položaj u pronaciji nam omogućava kontrolu zračnih polja njihovom vizuelizacijom podudarajućim svetlosnim poljima uz jednostavniji tehnički manevar na kritičnim spojevima između lateralnih kranio-cervikalnih polja i zadnjeg spinalnog polja. Kraniospinalnu radioterapiju u poziciji supinacije koristimo kada je medicinski neophodna: kod dece mlađeg uzrasta od tri do pet godina i posebno kod dece sa neurološkim problemima ili za decu sa sindromom zadnje lobanjske jame i mutizmom gde su neophodne opšta anestezija ili dobra sedacija.

Imobilizacija pacijenta je rađena u skladu sa postojećom imobilizacionom opremom na radioterapijskom odeljenju. Korišćeni su neinvazivni imobilizacioni sistemi koji omogućavaju zadovoljavajuću preciznost i reproducibilnost: termoplastične maske za glavu sa ili bez vakumskih jastuka za telo u slučaju položaja pronacije kao i termoplastične maske za glavu sa obaveznom imobilizacijom tela vakumskim jastucima u slučaju položaja supinacije.

Za izradu 3D konformalnog kraniospinalnog zračnog plana i boost-nastavka na zadnju lobanjsku jamu, neophodna je izrada CT skenera za planiranje radioterapije. U cilju definisanja ciljnih volumena terapije, delineacije okolnih organa radi zaštite od zračenja i radi tačnog proračuna apsorbovane doze u tkivu, CT skener je rađen u imobilizacionom položaju za svakog pacijenta. U skladu sa preporukama rađen je sa presecima ne većim od 5 mm za kranijum i ne većim od 1 cm za kraniospinalni aksis. Debljina CT preseka određivana je u zavisnosti od uzrasta i visine pacijenta i tehničkih mogućnosti CT aparata. Cilj nam je bio uraditi CT za planiranje radioterapije sa presecima 2,5 do 5 mm kad god je tehnički bilo moguće čime se omogućava preciznije definisanje volumena i pružaju veće mogućnosti pri planiranju regija od posebnog interesa: kribriiformne ploče, baze lobanje, kranio-cervikalnog prelaza i zadnje lobanjske jame.

Definisanje kontura ciljnih volumena i rizičnih organa

U 3D konformalnoj radioterapiji kraniospinalnog aksisa ciljni volumen čine kranijalni i spinalni volumeni koje nazivamo klinički volumen mete (CTV).

Delineacija ili obeležavanje ciljnih volumena, kranijalnog i spinalnog, rađena je prema preporukama ICRU 50 i ICRU 62, na osnovu CT imidžinga za planiranje radioterapije sa iv kontrastom i/ili CT-MR fuzijom slike.

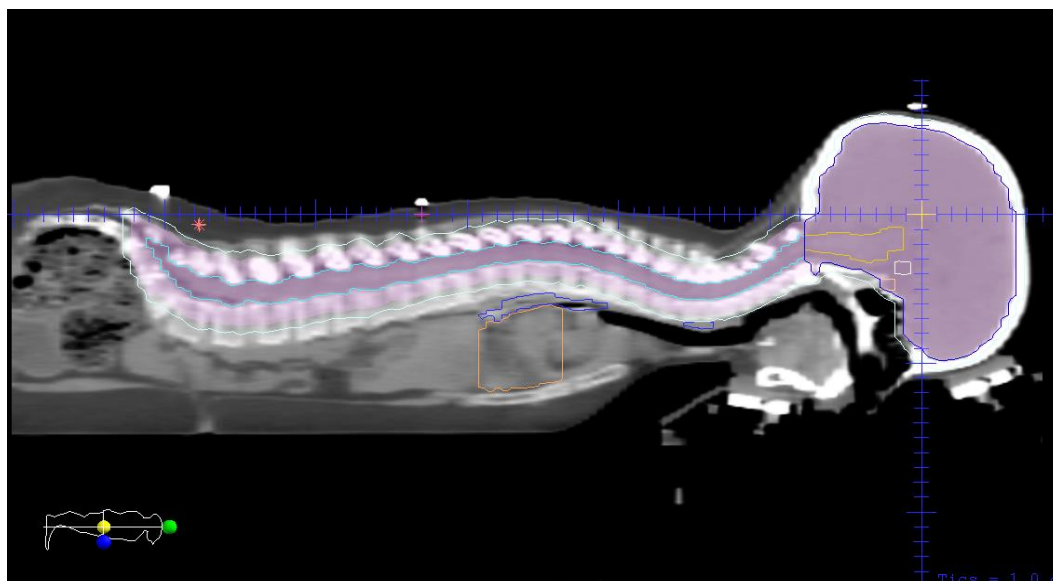
Ciljni volumen kraniospinalnog aksisa: Za kraniospinalni aksis CTV je obuhvatao ceo mozak, celu kičmenu moždinu, tekalnu vreću i duru.

Ciljni volumen celog mozga: Volumen celog mozga obuhvatao je ceo mozak sa durom. Prema preporukama posebno smo vršili proveru prednje granice ciljnog volumena koja je trebalo da uključi ceo frontalni lobus i regiju kribriiformne ploče kao i proveru odnosa tog volumena i očnih sočiva.

Prema preporukama u slučajevima hernijacije meningea kroz ožiljak od kraniotomije CTV je obuhvatao hernijaciju odnosno ceo leptomenigealni prostor.

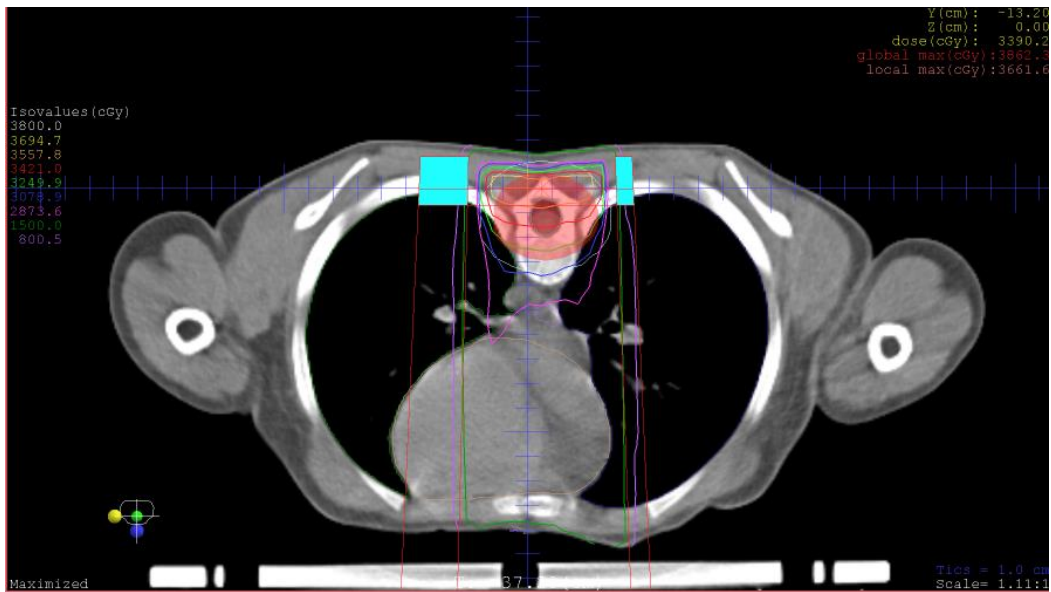
Spinalni ciljni volumen: Prilikom delineacije volumena cele kičme cervikalni spinalni volumen se gornjom granicom u kontinuitetu nastavlja na kranijalni volumen. Lumbalni

spinalni volumen donjom granicom je obuhvatao tekalnu vreću i duru i donja granica je bila intervertebralni prostor drugog i trećeg sakralnog pršljena, S2 i S3 pršljena.



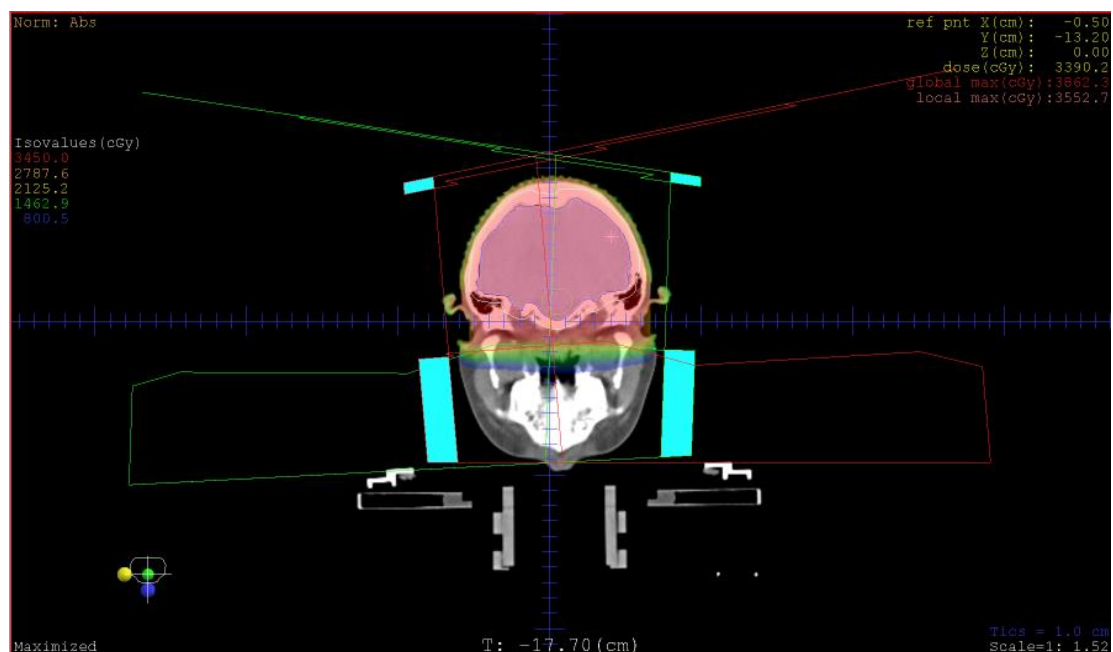
Slika 17. Ciljni volumen kraniospinalne zračne terapije prikazan u sagitalnoj ravni CT skenera pacijenta u imobilizacionom položaju (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

Širina spinalnog volumena je od posebnog značaja jer ona uključuje nervne korenove i intervertebralne foramene. Po obavljenom obeležavanju spinalnog volumena posebno smo vršili proveru granice koja je određivala širinu spinalnog volumena u skladu sa preporukama.



Slika 18. Širina spinanog zračnog volumena (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

Druga faza kraniospinalnog zračenja je boost nastavak radioterapije na zadnju lobanjsku jamu. Prema važećim preporukama volumen tumora (GTV) uključuje rezidualni tumor i/ili zidove šupljine posle učinjene resekcije koji su bili inicijalno anatomski uključeni u tumorsku masu. Volumen tumora se određuje na osnovu inicijalnog, postoperativnog i preradioterapijskog neuro-imidžinga, neuro-dijagnostike. Delineaciju kliničkog volumena mete (CTV) radili smo prema važećim preporukama, a na osnovu CT skenera za planiranje radioterapije i CT-MR fuzijom slike. U 3D konformalnoj radioterapiji ciljni volumen boosta je cela zadnja lobanjska jama sa granicama: gornja granica je tentorium cerebelli, donja granica je ispod donje ivice zadnje lobanjske jame i uključuje prvi cervikalni pršljen, prednja granica je prednja ivica moždanog stabla, zadnja granica je ivica je unutrašnjeg ruba lobanje i lateralno moždanice oko cerebeluma odnosno unutrašnji rub lobanje.



Slika 19. Ciljni volumen celog mozga i aranžman polja za ozračivanje ovog volumena u okviru 3D konformalne kraniospinalne radioterapije (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

Planirani ciljni volumen (PTV) uključuje CTV i dodatnu marginu koja zavisi od kvaliteta imobilizacione opreme koja se koristi i kvaliteta pozicioniranja pre i tokom zračne terapije. Najčešće se koristi margina od 0,3-0,5 cm. U našoj ustanovi koristimo marginu od 0,5 cm.

Prema ICRU preporukama rizične organe (OAR) čine zdrava tkiva koja su u bliskom kontaktu sa ciljnim volumenom ili su uključena u ciljni volumen sa rizikom da zračenje može oštetiti njihovu normalnu funkciju. Delineacija OAR radi se prema protokolu ustanove u skladu sa preporukama.

Kod 3D konformalne kraniospinalne zračne terapije organi od rizika su: mozak, kohlea leva i desna, optička hijazma, optički nervi levi i desni, očna sočiva levo i desno, temporalni lobusi levi i desni, hipokampus levi i desni, kičmena moždina, moždano stablo, hipofiza i štitna žlezda. Delineacija organa u riziku rađena je prema važećim preporukama a na osnovu CT imidžinga za planiranje radioterapije.

Tablice tolerantnih doza koje su u upotrebi u kliničkoj praksi potiču iz laboratorijskih studija ili su nastale na osnovu višegodišnjeg iskustva u radioterapiji sa tehnikom i tehnologijom koja je prethodila 3D konformalnoj radioterapiji. Broj frakcija, brzina doze, zračni volumen, konkomitantna terapija i komorbiditeti utiču na verovatnoću pojave sekvela zračne terapije kod pojedinca. Tolerantne doze su se menjale tokom godina i danas postoje pisane preporuke koje su u mogućnosti da predvide verovatnoću i nivo oštećenja koju će data doza prouzrokovati kao i da definišu bezbedne granice.

Tabela 19. Procenjene tolerantne doze za različite organe izražene različitim parametrima u odnosu na dnevnu dozu po frakciji od 2 Gy sa širokim granicama poverenja i variranjem u odnosu na godine starosti, individualnu senzitivnost, vaskularni status i drugo sprovedeno lečenje (Organs at risk and tolerance of normal tissues In: Ann Barrett, Jane Dobbs, Stephen Morris and Tom Roques. Practical Radiotherapy Planning, 4th edition. Hodder Arnold, an imprint of Hodder Education, an Hachette UK Company.2009. pp 44-53)

OAR	TD5/5 (Gy)	TD50/5 (Gy)	DVH Vx (%)	Tolerantna doza (Gy)
Kičmena moždina	5 cm 50	70		45–50
	10 cm 50	70		40–44 (>15 cm)
	20 cm 47			EUD = 52,5
Mozak	Ceo 45			50–60
	< 1/3 60			
Moždano stablo	1/3 60			54
	2/3 53	65	V60< 0.9 mL	1% do 60
	3/3 50			
Periferni nervi				60
Pituitarna žlezda (stvaranje hormona)				20–24
Trajni gubitak kose				45–55
Optički nerv				50–55
Optička hijazma				50
Suzna žlezda				32–35
Očno sočivo				10
Retina	Cela 45			45–50
				Mala zapremina <60
Rožnjača				<48
Kohlea				50

OAR: organ u riziku; **TD5/5 (Gy):** totalna doza (izražena u Gy) koja sa verovatnoćom 5% dovodi do pojave komplikacija, i to u periodu od 5 godina posle tretmana; **TD50/5 (Gy):** totalna doza (izražena u Gy) koja sa verovatnoćom 50% dovodi do pojave komplikacija u periodu od 5 godina posle tretmana

DVH Vx (%): deo zapremine (%) koji je primio dozu x (izraženu u Gy), očitana sa DVH

EUD: ekvivalentna uniformna doza (Gy), uniformna apsorbovana doza istog radiobiološkog efekta

V60 deo zapremine u % koji je primio dozu od 60Gy očitana sa DVH

Izrada 3D konformalnog kraniospinalnog radioterapijskog plana

Samo planiranje distribucije doze na zadati ciljni volumen i uz zaštitu okolnog tkiva u 3D konformalnoj radioterapiji podrazumeva rešavanje problema izbora parametara zračnih polja i njihovu modifikaciju u sistemu za planiranje, postavljenih prema virtuelnom 3D pacijentu tako da bude ispunjena zadata preskripcija doze u vidu dozimetrijskih zahteva na konturisane volumene. Komercijalni sistemi za planiranje radioterapije konfigurisani su i modelirani tako da izračunavaju prostornu raspodelu doze u skeniranom pacijentu kada se na 3D rekonstruisanom digitalnom pacijentu simuliraju zračna polja pridruženih linearnih akceleratora. Kao što je pomenuto, osnovnu konfiguraciju polja za kraniospinalno zračenje, slično tradicionalnim zračnim tehnikama, predstavljaju dva kranijalna suprotna lateralna polja i jedno ili dva, na njih ortogonalna, direktno usmerena polja na kičmu. Planiranje drugog dela zračenja kojim se aplikuje doza na zadnju lobanjsku jamu se radi na istom terapijskom skeneru, a prema konturama ciljnog volumena za nastavak. Ovaj plan može da sadrži dva suprotna lateralna polja ili ukošena lateralna polja u kombinaciji sa trećim verteks poljem. Treće polje je nekoplanarno sa prva dva i realizuje se rotiranjem stola aparata, i pacijenta, za 90° oko vertikalne izocentrične ose. Konačno, oba radioterapijska plana, do ukupne doze koja će biti data pacijentu, se dozimetrijski superponiraju u sistemu za planiranje u sumarni plan, koji se analizira i odobrava za zračenje.

U Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije koristimo principe planiranja kraniospinalnog zračenja 3D konformalnom izocentričnom tehnikom. Posebnost kraniospinalnog zračenja je velika ciljna zapremina koja ne može da bude obuhvaćena standardnim pristupom izocentričnog planiranja. U cilju minimizovanja ukupne integralne doze na telo pacijenta u 3D terapiji se ne odstupa od primene direktnih polja na kičmu.

Maksimalni otvor zračnog polja kod radioterapijskih linearnih akceleratora Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, kao i u većini drugih centara, u izocentričnoj ravni iznosi 40 cm. Kraniospinalna regija ni kod male i niske dece ne može da bude obuhvaćena poljima ovih dimenzija tehnikom jednog izocentra, što je inače standardni radioterapijski pristup. Oblik i dimenzije ciljne zapremine zrače se u dva, kod više, duže, dece i tri položaja pacijenta u odnosu na izocentar akceleratora. Sva tri položaja izocentra

posmatrana u odnosu na pacijenta u imobilizacionom položaju su linearno raspoređena duž medijalne sagitalne ravni i u zajedničkoj horizontalnoj ravni koja je optimalna za pouzdano pozicioniranje pacijenta (što znači vidljivost horizontalnih lasera za nameštanje na pacijentu) kao i za dobar radioterapijski plan.

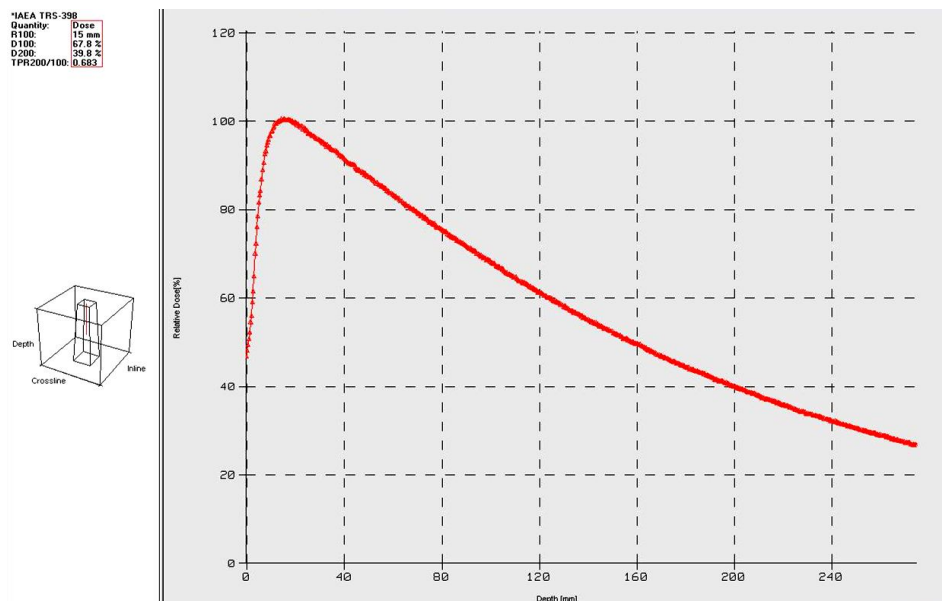
U izocentar kranijuma postavljaju se dva suprotna lateralna polja kranijalne regije. Doza zračenja se definiše u referentnoj tački u centru kranijalnog CTV-a. Ozračivanje cele kribriiformne ploče lateralnim poljima dovodi u rizik zaštitu optičkih sočiva. U slučaju suprotnih polja, najbolja zaštita sočiva se postiže blagim ukošavanjem ugla gentryja oba lateralna polja u odnosu na kolinearna polja 90° i 270° , i to u smeru prema sočivima. Nehomogenost doze u kranijumu kompenzuje se poljima male težine unutar dva osnovna lateralna polja (tzv. kompenzujuća polja) tehnikom zračenja polja unutar polja. Polje se konformiše multilamelarnim kolimatorskim sistemom debljine lamela 0,5 ili 1 cm (zavisi od osobina akceleratora). Pored ozračivanja ciljnog volumena, zbog simetričnog rasta i razvoja deteta se vodi računa da cela pršljenska tela, pošto su zahvaćena visokim dozama, prime minimalnu dozu od 18 Gy.

Uglovi kolimatorskih ploča oba lateralna polja pri planiranju zračenja prilagođavaju se divergenciji gornje ivice spinalnog polja, tako da budu ispunjeni uslovi uniformnosti doze – minimalna rezultujuća doza na separaciji u kičmenom kanalu da nije manja od 95% prepisane doze, ali i da doza maksimuma na medulu, koja je organ u riziku od prezračivanja, ne dostiže 48 Gy. U konformalnim 3D planovima može da se postigne znatno niža maksimalna doza na medulu i ona ne prelazi 43 Gy. Fina homogenizacija doze na separaciji postiže se dobrim izborom položaja izocentra spinalnog polja koji direktno utiče na jačinu divergencije zračnog snopa, zatim položaja gornje ivice ovog polja, dobrim izborom parametara uglova kolimatora i dimenzija kranijalnih polja kao i optimizacijom doze svih polja u regionu separacije. Naime, parametri plana u 3D konformalnoj radioterapiji se određuju prema rezultujućoj distribuciji doze koju, za svaki set parametara, preračunava sistem za planiranje na terapijskom CT skeneru pacijenta. Zato je precizno planiranje regiona separacije individualno za svakog pacijenta.

Nehomogenost i gradijent doze u tehnici direktnog spinalnog polja

U izocentar spinalne regije, koji predstavlja i drugi izocentar radioterapijskog plana, kaudalno pomeren u odnosu na prvi izocentar, postavljeno je direktno spinalno polje ortogonalno na lateralna polja glave.

U skladu sa preporukama, za kraniospinalno zračenje se koriste snopovi visokoenergetskih fotona nominalnog napona 6 MV. Inherentna osobina zračnog snopa – dubina na kojoj apsorbirana doza dostiže maksimalnu vrednost, za snop X6MV iznosi približno 1,5 cm u medijumu jedinične elektronske gustine (elektronske gustine tkiva se normalizuju u odnosu na vodu). Slojevi tkiva koji su plići apsorbiraju manje doze, što je osobina megavoltažnog zračenja koja u slučaju kraniospinalne radioterapije ide u prilog povoljnijoj doznoj distribuciji (zaštita kože i kose). Sa povećanjem dubine tkiva koje se zrači, apsorbirana doza duž centralne ose snopa iza maksimuma opada prema karakterističnoj krivoj procentne dubinske doze (*PDD*) pridružene odabranoj energiji zračenja. Veći nagib i brzina opadanja *PDD* krive povlači manju ozračenost i bolju zaštitu organa iza ciljnog volumena, ali diktira i visinu maksimalne doze direktnog spinalnog polja od koga se zahteva da na referentnoj dubini dostigne bar 95% od prepisane doze.



Slika 20. Procentna dubinska doza fotonskog snopa X6MV izmerena duž centralne ose u dozimetrijskom vodenom fantomu i referentnoj geometrijskoj konfiguraciji (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

Na slici 20 prikazana je *PDD* kriva referentnog polja za X6MV. Očitana vrednost $PDD_5 = 86,7\%$ procentne dubinske doze na 5 cm znači da postizanje tražene doze od npr. 1,80 Gy ovim poljem, na dubini 5 cm, ostvaruje maksimalnu vrednost doze, na dubini 1,5 cm, od 115,3% od prepisane doze ili 2,08 Gy. Već na dubini od 6 cm, $PDD_6 = 82,5\%$ predviđa maksimum od bar 121,2% ili 2,18 Gy. Pri planiranju zračenja na terapijskom skeneru pacijenta direktnim izocentričnim poljem važi isti fizički zakon srazmernosti maksimuma od ciljne dubine, pri čemu sada na vrednost doze u posmatranoj tački pacijenta, pored dubine, još utiču dimenzije i oblik polja, udaljenost površine pacijenta od fokusa zračnog snopa, udaljenost posmatrane tačke od centralne ose snopa, anatomija pacijenta, elektronska gustina pršljenkog tela i neki drugi parametri. U svakom slučaju, tražena homogenost doze može da se postigne u spinalnom kanalu, ali uz toleranciju velikih maksimuma na dubini od 1,5 cm ako je spinalni kanal na velikoj dubini. To znači da u realnom slučaju spinalnog zračenja možemo, na primer, da očekujemo maksimum od 120% na 1,5 cm dubine, kada spinalni kanal, na dubini 6 cm, prima 95% od prepisane doze. U prvoj aproksimaciji, promena dubine za 1 cm će da promeni maksimum za 7%.

Pokrivenost spinalnog dela CTV, pre svega prednjih delova pršljenjskih tela, prema tome, može da odstupa od protokolarnog uslova minimuma terapijske doze 95%, ali spinalni kanal unutar CTV treba u potpunosti da bude ozračen u skladu sa graničnim vrednostima protokola.

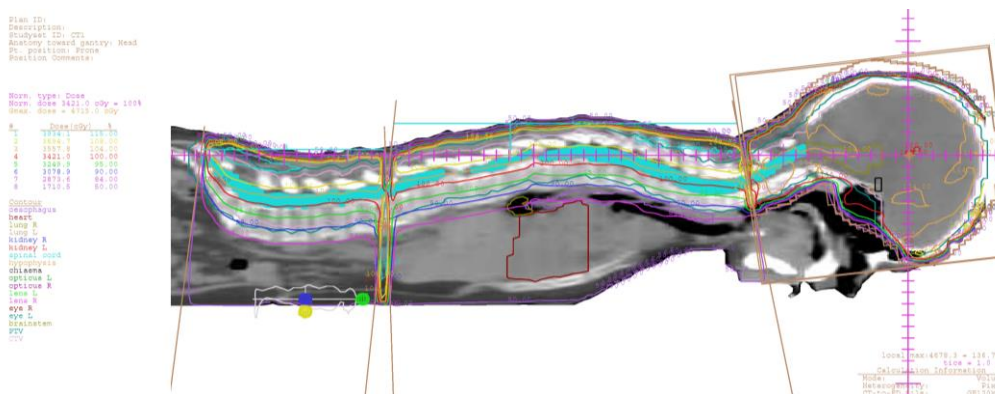
Ostale ivice polja, kao i konformacija MLC sistemom, diktirane su zatom delineacijom volumena za planiranje. Pri tome se vodi računa o homogenom lateralnom ozračivanju pršljenjskih tela sa bar 18 Gy i, nasuprot tome, o minimalnom ozračivanju okolnog normalnog tkiva i organa.



Slika 21. Izodozne linije direktnog polja na transverzalnom preseku CT skenera za planiranje radioterapije (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

Donje spinalno polje i abdominalna separacija

Dužina kičmenog dela CTV od približno 40 cm i veća znači uvođenje trećeg izocentra plana kraniospinalnog zračenja. On je postavljen kaudalno u odnosu na drugi izocentar. Spinalno polje ovog izocentra paralelno je sa prvim spinalnim poljem i pokriva lumbalno-sakralni deo kičme. Od ovog polja se često zahteva da ozrači nešto veće dubineno prvo spinalno polje, a širina polja je takođe veća.



Slika 22. Tipična distribucija doze kraniospinalnog zračenja u tri izocentra (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

Gornja ivica drugog i donja ivica prvog osnovnog spinalnog polja sreću se u ravni medule. Toleriše se podzračivanje manjih dubina u regionu separacije, van spinalnog kanala, radi postizanja što manje zapremine visokih doza u abdomenu koje su posledica divergencija oba spinalna polja. Cilj nam je da ovu zapreminu svedemo na minimalnu postavljanjem dva spinalna izocentra što je moguće bliže jedan drugom i, prema tome, manje izraženom divergencijom polja u regionu separacije. Maksimumi u abdominalnom delu koji su posledica spinalne separacije mogu da budu reda veličine maksimuma doze, a to je oko 40-43 Gy.

Duž spinalnih polja oblik terapijske doze prati oblik ciljnog volumena i ovo se postiže povećanjem isporuke doze i kompenzacijom doze gde je to potrebno, tehnikom zračenja polja unutar polja.

Separacija tehnikom pomeranja ravni separacije

U slučajevima koji zahtevaju dodatnu bezbednost plana u smislu sprečavanja visokih doza na medulu u predelu cervikalne separacije polja može da se primeni tehnika pomeranja ravni separacije. Ova tehnika može da se ostvari i u pronacionom i u supinacionom imobilizacionom položaju. Postoji više varijacija tehnike pomeranja: sa dva ili tri pomeraja ravni separacije, sa povećanim brojem izocentara u planu ili, na primer, sa fiksiranim izocentrima ali različitim verzijama plana koje se redom rotiraju po zračnim frakcijama. Ovde će biti opisan jedan vid tehnike pomeranja separacije, koji se koristi u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije.

Kranijalno-spinalnu separaciju radioterapijskog plana ostvarenu klasičnim slaganjem polja nazvaćemo A. Tačnu poziciju separacije duž longitudinalne (y) ose pacijenta obeležimo sa y_A . Korigovanjem A plana zračenja pomeranjem pozicije separacije u novi položaj y_B možemo da dobijemo plan B, tako da jedina razlika dva plana bude položaj ove separacije i odgovarajuće doze u predelu y_A i y_B . Ako je ostvarivo rastojanje separacija y_A i y_B ćemo postaviti da bude oko 2 cm ili više. Kada superponiramo ova dva plana, pri čemu su relativne težine (težinski faktori) jednog i drugog plana u sumarnom planu približno jednake i sabiraju se u vrednost 1 rezultujući plan ima sledeće osobine:

- -umesto dva osnovna kranijalna polja, novi plan ima četiri osnovna polja u istom izocentru kranijuma kao planovi A i B.
- -umesto osnovnog spinalnog polja na cervikalno-torakalnu kičmu, novi plan ima dva odgovarajuća polja, u istom spinalnom izocentru kao planovi A i B.
- -ako su planovi A i B imali i drugu separaciju, odnosno treći izocentar, oni su isti. Novi plan se u ovom delu poklapa sa A i sa B.
- -broj kompenzujućih polja u novom planu može da se redukuje superpozicijom ili njihovim replaniranjem.

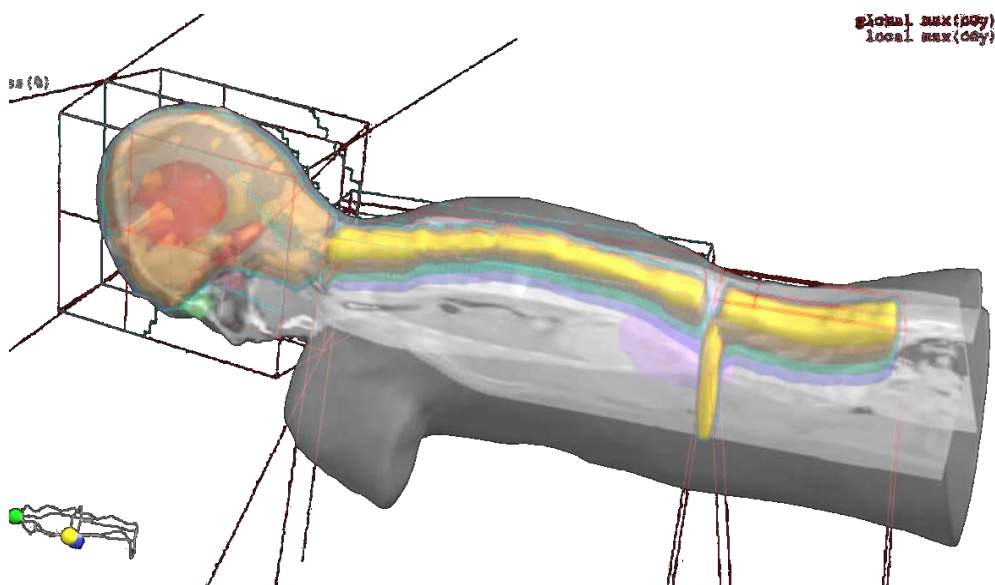
Raspodela doze u okolini ovako ostvarene separacije je homogena duž y ose, značajno je povećana bezbednost zračenja u odnosu na slučajne greške pri pozicioniranju, a postupak repositioniranja pacijenta iz jednog u drugi izocentar je isti kao u slučaju tehnike sa klasičnom separacijom polja. Broj zračnih polja je duplo ili skoro duplo veći u novom planu, ali procedura svakodnevnog zračenja pacijenta je u svakom drugom smislu ostala ista. Veći broj polja značajno ne produžava vreme zračenja pacijenta, jer se korigovana polja minimalno razlikuju, a ukupna doza i broj monitorskih jedinica su ostali skoro isti.

Analiza radioterapijskog plana kraniospinalnog zračenja i provera prihvatljivosti odgovarajućeg DVH

Planiranje radioterapije meduloblastoma ima za cilj ozračivanje kraniospinalnog aksisa i zadnje lobanjske jame homogenom dozom.

U našoj ustanovi planiranje radioterapije rađeno je prema važećim preporukama u softverskom sistemu za 3D planiranje konformalne radioterapije, a na osnovu CT imidžinga za planiranje radioterapije sa fuzionisanom MR slikom.

Aranžman polja za kraniospinalnu radioterapiju činila su dva suprotna, lateralna polja sa malim ukošenjem za glavu i jedno ili dva direktna spinalna polja sa kraniospinalnom i spino-spinalnom separacijom.

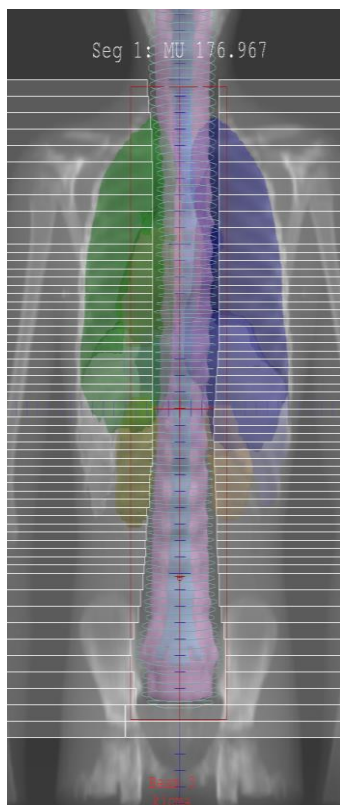
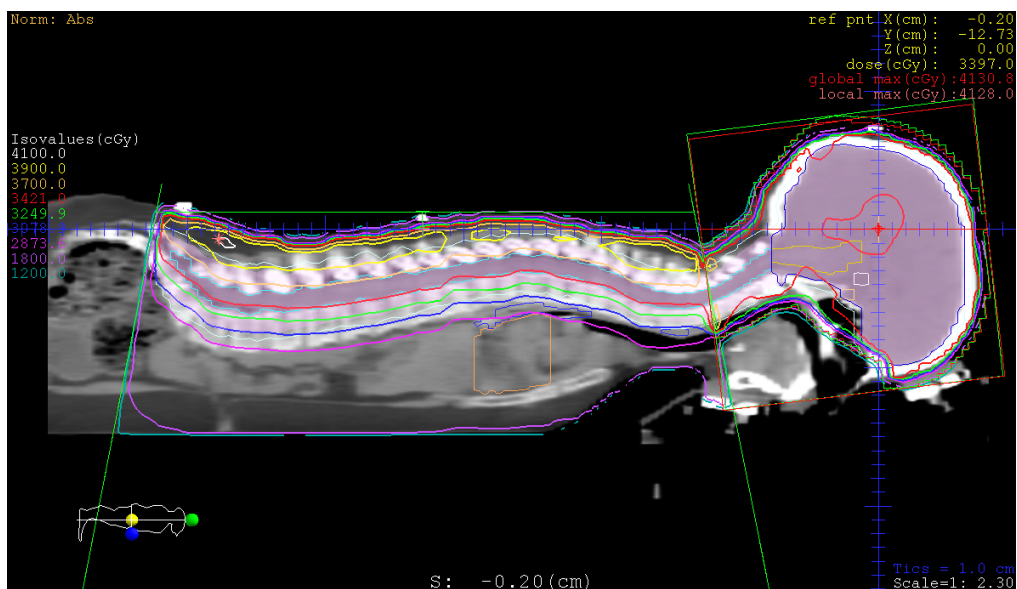


Slika 23. Osnovni aranžman polja za kraniospinalnu radioterapiju i karakteristična dozna distribucija (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

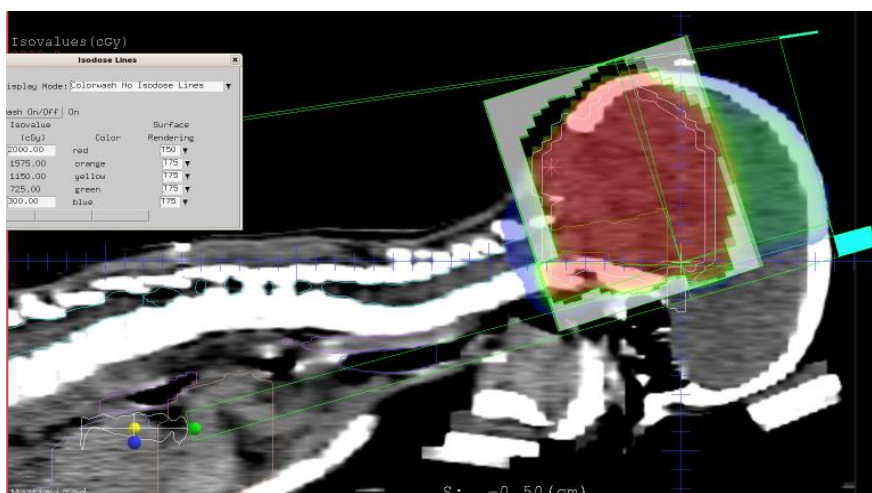
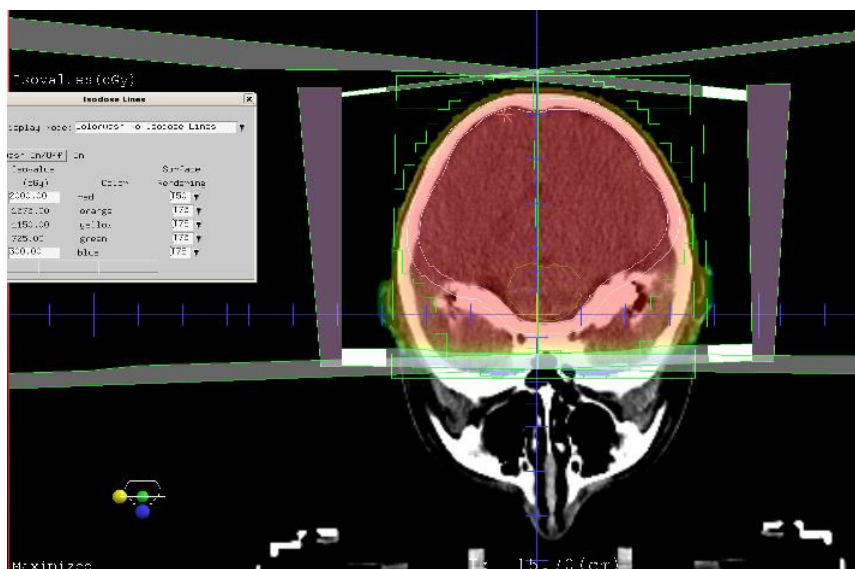
Kraniospinalna separacija je kod nekih pacijenata, mlađeg uzrasta u supinacionom položaju gde je postojao dodatni rizik za mijelotoksičnost rađena po preporuci pomeranjem mesta separacije.

Zadnja lobanjska jama je zračena kompleksnijim aranžmanom polja koji su činili: dva suprotna lateralna polja sa ukošenjem ili dva suprotna lateralna polja sa ukošenjem i verteks polje. Aranžman polja je rađen prema preporukama gde je cilj da se postigne visok indeks homogenosti tj. visoko - homogeno ozračivanje zadnje lobanjske jame uz minimalnu dozu zračenja na organe u riziku.

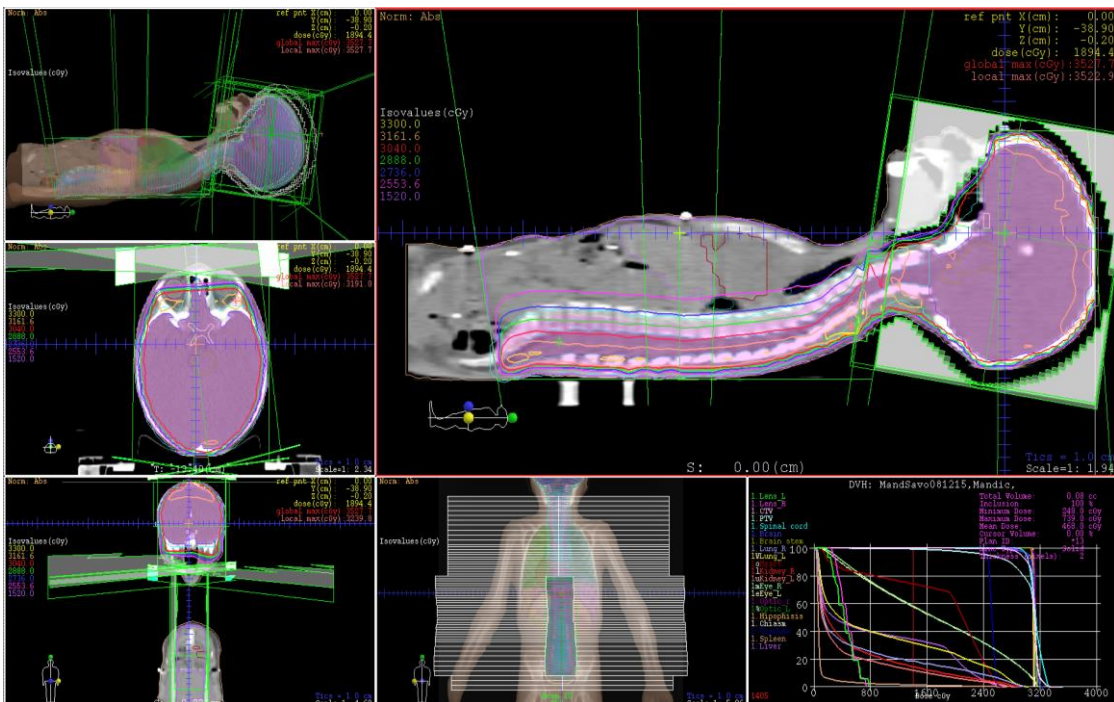
Preračun terapijske doze je vršen prema preporukama ICRU 50/62. To znači da je terapijska doza za mozak definisana u sredini centralnog aksisa, a doza za kičmu pokriva ceo kraniospinalni aksis a predviđena dubina je zadnja ivica pršljenskog tela. Varijacija doze u ciljnom volumenu bila je u granicama + 7% i -5% u odnosu na željenu dozu u referentnoj tački takođe prema preporukama ICRU 50/62/83. Ukoliko je tehnički moguće postići varijacija doze se kretala u rasponu $\pm 5\%$.



Slika 24. (A) Aranžman polja i dozna distribucija 3D konformalne kraniospinalne zračne terapije u pronaciji sa jednim spinalnim poljem (B) BEV (pogled iz pravca zračenja, engleski beam eye view) prikaz spinalnog zračnog polja oblikovanog multilamelarnim kolimatorskim (MLC) sistemom (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

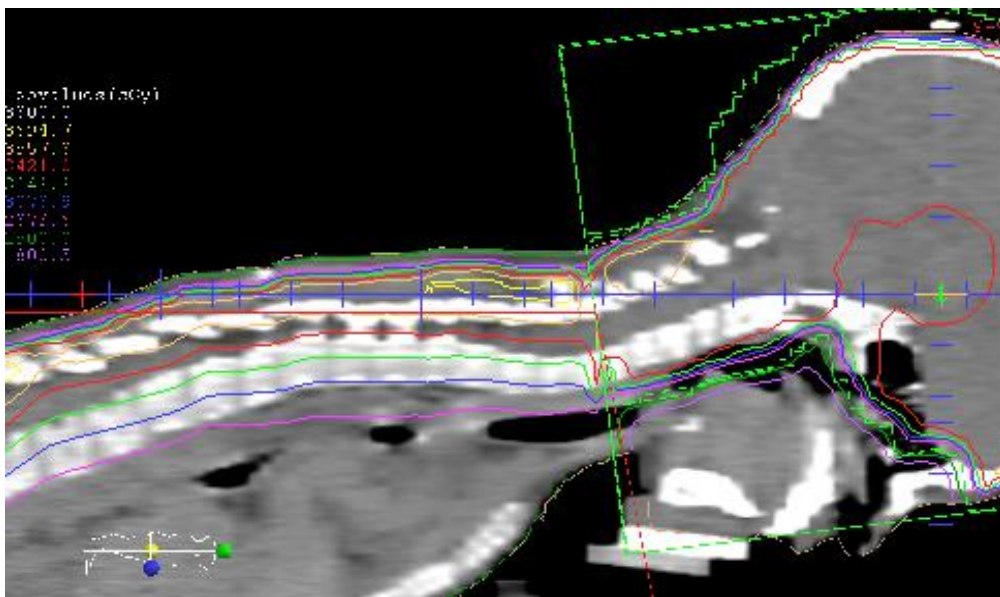
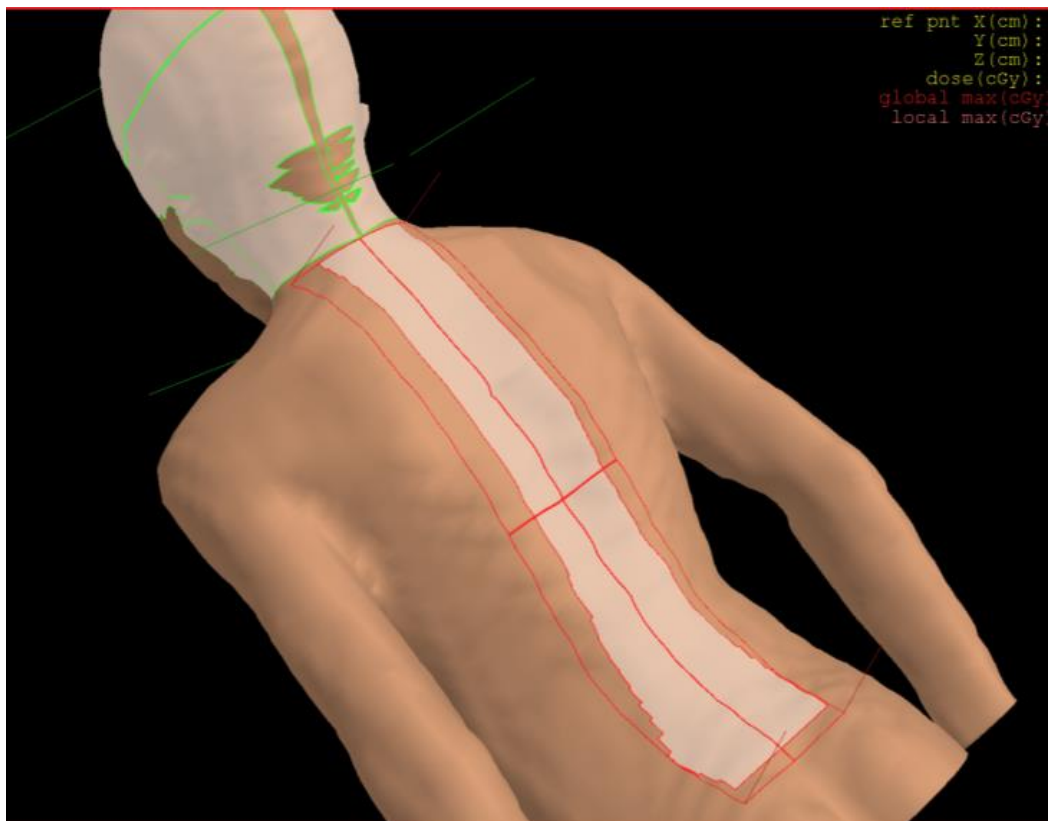


Slika 25. Aranžman polja i dozna distribucija 3D konformalne zračne terapije u pronaciji. Boost nastavak na zadnju lobanjsku jamu (A) na transverzalnog preseku (B) na sagitalnom preseku (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)



Slika 26. Aranžman polja i dozna distribucija 3D konformalne kraniospinalne zračne terapije u supinaciji sa dva spinalna polja u jednom spinalnom izocentru, ostvarena tehnikom pomeranja mesta kraniospinalne separacije (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

Posebno smo proveravali terapijsku dozu na kritičnim mestima: kribriformna ploča, temporalne jame, baza lobanje, kraniospinalni prelaz i spinalno-spinalni prelaz. Preporuka je pomeranje mesta separacije dnevno ili u određenom ritmu da bi se smanjila mogućnost podzračivanja ili prezračivanja kritičnih mesta. Kod pacijenata u supinaciji gde je postojao dodatni rizik za mijelotoksičnost planirana je radioterapija sa pomeranjem mesta kraniospinalne ili kraniospinalne i spinospinalne separacije.



Slika 27. (A) 3D konformalna kraniospinalna zračna terapija sa jednim spinalnim poljem i kraniospinalnim prelazom. Prikaz odgovarajućih svetlosnih polja na virtuelnom pacijentu. (B) Planiranje 3D konformalne zračne terapije u pronaciji. Kraniospinalni prelaz (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

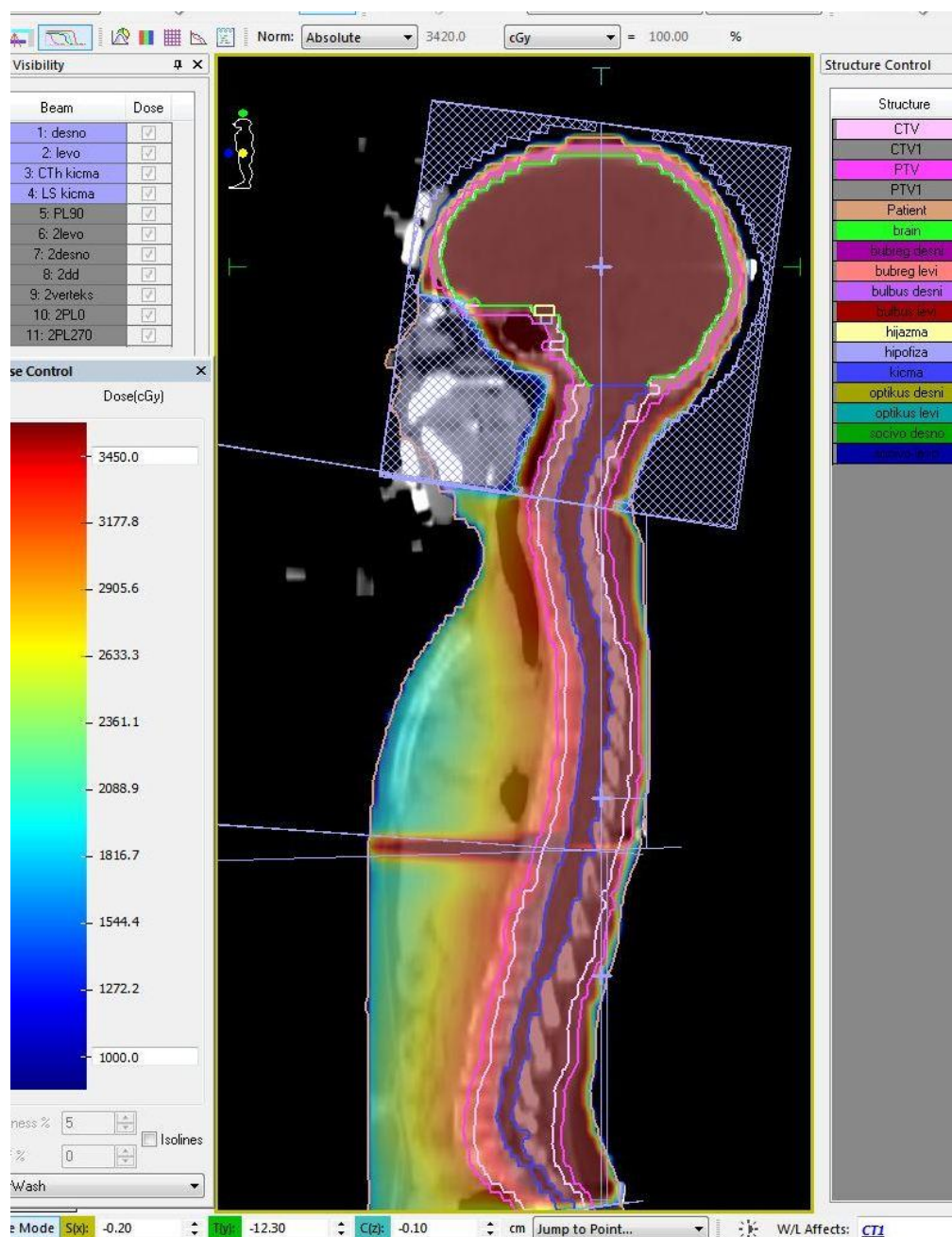
U našoj ustanovi u upotrebi je CMS XiO sistem za 3D planiranje i proračun doze. U skladu sa softverskim mogućnostima svaki radioterapijski plan je analiziran pomoću DVH (Dose Volume Histogram). Najčešće se razmatra kumulativni DVH, koji daje grafički prikaz visine doze koju je primila određena zapremina konturisanog organa ili ciljnog volumena. Time se omogućava uvid u nivo doze koji prima određena zapremina konturisanog organa, uvid u deo zapremine ciljnog volumena koji prima minimalnu terapijsku dozu i srednje vrednosti doze za svaku konturu. Vrednosti koje se očitavaju sa DVH porede se sa preporučenim tolerantnim dozama za okolno normalno tkivo i organe i sa preporučenom terapijskom dozom za ciljni volumen.

Dozom koju je primio vrlo mali organ, dijametra do 15 mm, smatra se maksimalna vrednost doze koju prema DVH prima njegova kontura (ICRU 50/62). Tako se za optička sočiva toleriše nivo ozračivanja kada je D_{max} za konture sočiva, očitana sa DVH, do 10 Gy. Kada je to moguće, kod dece se insistira na gornjoj granici od 8 Gy. Prema novijim preporukama (ICRU 83), umesto maksimalne doze na neku konturu, koja ne može da se odredi sa dovoljnom tačnošću jer zavisi od rezolucije kalkulacije i od irelevantnih varijacija konture, razmatra se $D_{2\%}$ – doza bliska maksimalnoj, definisana kao apsorbovana doza koja pokriva 2% zapremine posmatranog konturisanog tkiva.

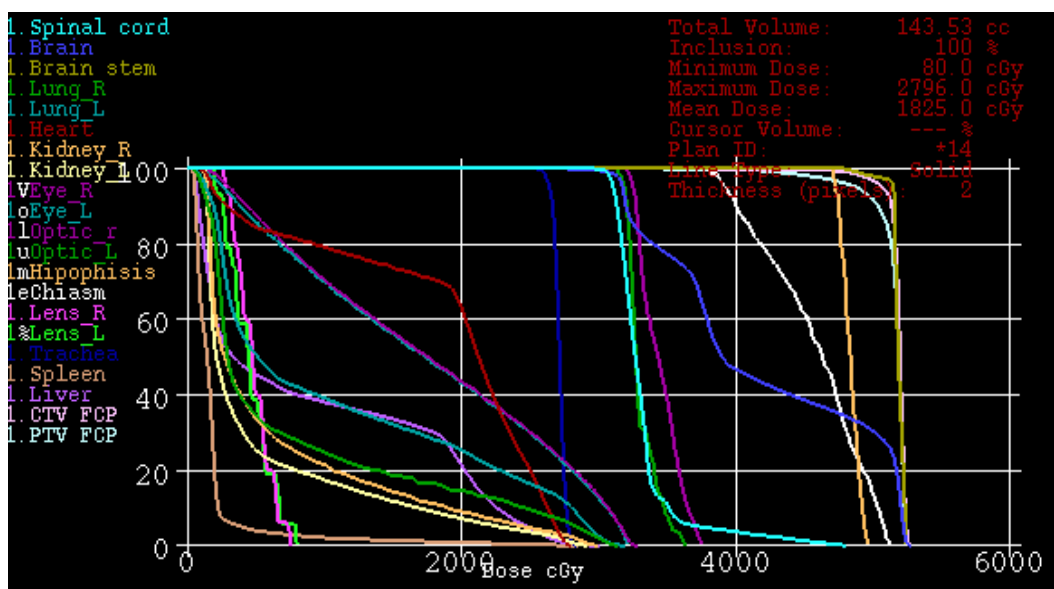
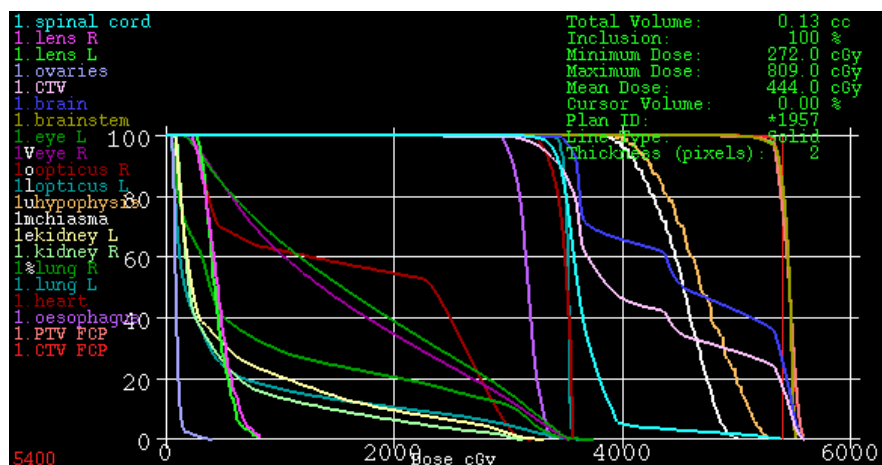
Kako se kribriiformna ploča po pravilu ne konturiše, njeno ozračivanje se proverava uvidom u eventualne delove ove zapremine koji su izvan izodozne zapremine definisane sa 95% prepisane doze. Ako su podzračeni delovi prisutni, iz uvida u plan se procenjuje podzračena zapremina. Dešava se da anatomske uslovi ne dozvoljavaju istovremenu sigurnu ozračenost kribriiformne ploče i zaštitu sočiva tehnikom dva suprotna fotonska polja. Pri tome, treba imati u vidu da se umesto minimalne doze na ciljanu zapreminu, prema ICRU 83, posmatra tzv. doza bliska minimalnoj, odnosno $D_{98\%}$ – apsorbovana doza koja pokriva 98% (umesto 100%) zapremine 3D konture.

Za sve konturisane organe u riziku od zračenja proveravane su maksimalne vrednosti doza i odsustvo tzv. vrućih tačaka u njima. Vrućim tačkama se, prema ICRU 50/62, smatraju male zapremine (dijametra već od 15 mm) tkiva izvan PTV, ako doza u ovim zapreminama premašuje prepisanu dozu.

Vrednosti koje su poželjne na ciljnim volumenima i one koje smatramo tolerantnim kada su u pitanju organi u riziku od zračenja propisane su radioterapijskim protokolima lečenja i interpretiraju se na gore opisan način, očitavanjem sa DVH.



Slika 28. 3D konformalna kraniospinalna zračna terapija sa dva spinalna polja. Radioterapijski plan sa kraniospinalnom i spinospinalnom separacijom (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

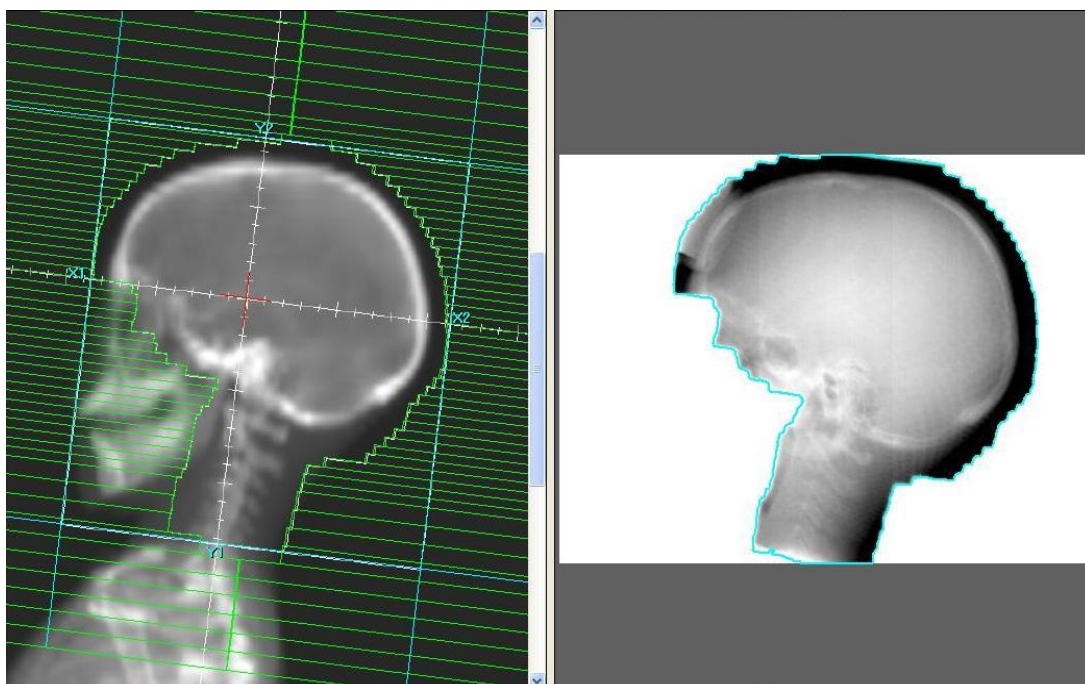


Slika 29. (A i B) 3D konformalna kraniospinalna zračna terapija sa nastavkom zračenja zadnje lobanjske jame. DVH - Dose Volume Histogram sumarnog plana. Grafik zavisnosti dela zapremine organa ili dela ciljane zapremine od doze koju je taj deo primio (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

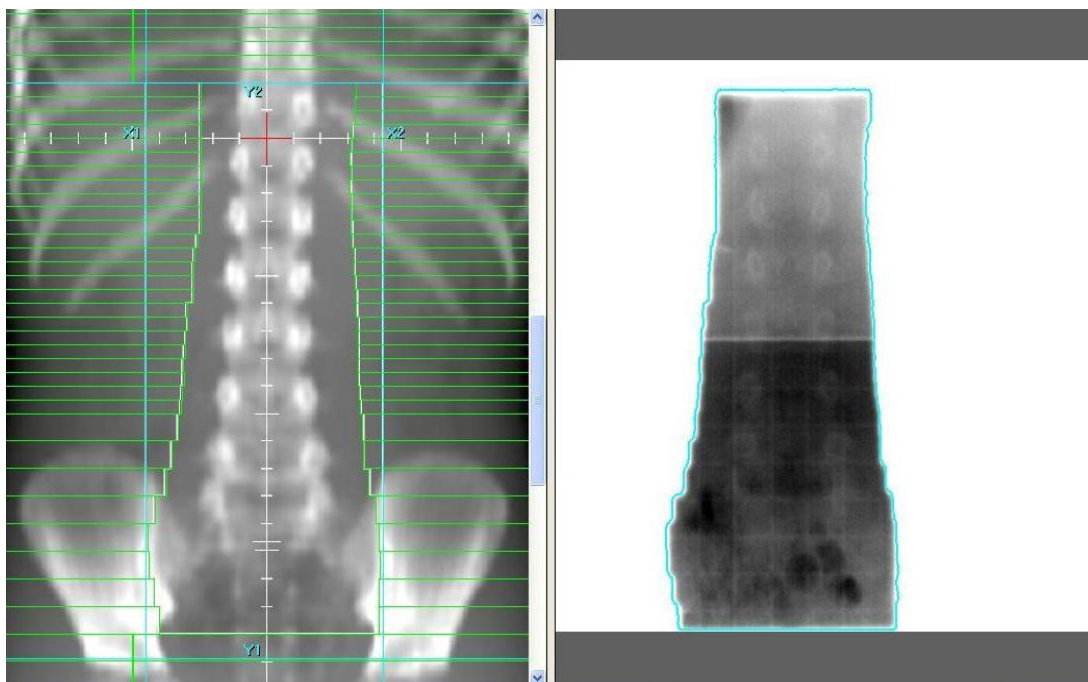
Verifikacija pozicioniranja pacijenta pre i tokom zračenja

Kontrolu kvaliteta položaja pacijenta u koordinatnom sistemu aparata sprovodili smo pre početka radioterapijskog tretmana i tokom radioterapijskog tretmana. Tačno pozicioniranje zračnih polja u odnosu na pacijenta proveravano je pre početka radioterapije na rendgenskom (Ro)-simulatoru a potom na radioterapijskoj mašini kontrolnim slikama zračnih polja tzv. portalima koji su kontrola zračnih polja u odnosu

na pacijenta pre početka radioterapije i pre zračne frakcije tokom zračne terapije. Svako slikano portal polje daje digitalnu sliku koja se, prilagođenim softverskim programom, upoređuje sa digitalno rekonstruisanom radiografijom (DRR) tog istog polja u sistemu za planiranje. Dobro poklapanje portal-slike polja sa pridruženom DRR slikom odraz je tačnog pozicioniranja pacijenta u odnosu na zračni aparat. S obzirom na tehničke mogućnosti radioterapijskih mašina slikana su kontrolna polja megavoltažnim energijama, tzv. portal polja na početku zračne terapije , pre prve frakcije i tokom zračne terapije jednom nedeljno i po potrebi šešće.



Slika 30. Provera pozicioniranja za kranijum na aparatu za zračenje. DRR radioterapijskog plana (levo) i pridruženo portal polje (desno) (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)



Slika 31. Provera pozicioniranja za spinalno polje na aparatu za zračenje. DRR radioterapijskog plana (levo) i pridruženo portal polje (desno) (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

5. DISKUSIJA

Tumori centralnog nervnog sistema (CNS) čine 20 % malignih bolesti dečijeg uzrasta i najčešći su solidni tumori kod dece sa incidencom 2-3,3 na 100.000 pedijatrijske populacije. (1,2,3,4) Meduloblastom je najčešći tumor mozga kod dece, čini 20% tumora CNS-a dečijeg doba i 40% svih tumora zadnje lobanjske jame. (5,6,7,8,9,10)

Standardno lečenje meduloblastoma podrazumeva operativno lečenje, kraniospinalnu radioterapiju i hemioterapiju. Ovakvim terapijskim pristupom na osnovu savremenih protokola lečenja postižu se odlični rezultati lečenja. Ukupno preživljavanje za decu stariju od 3 godine iznosi 70% i više. (28,57,79,82,85) S obzirom na visok procenat izlečene dece terapijski pristup zahteva delikatan balans između potrebe da se intenzivira terapija za određenu grupu pacijenata i želje da se redukuje potencijalno neurotoksična terapija i rizik od sekundarnih maligniteta, kao i da se kod što većeg broja pacijenata očuvaju kognitivne, psihološke i endokrine funkcije, što će im omogućiti adekvatan kvalitet života (86).

Meduloblastomi su veoma radiosenzitivni tumori. Obzirom na biologiju tumora, i sklonost za kraniospinalnu diseminaciju sprovodi se zračna terapija celog kraniospinalnog aksisa uz boost zračnu terapiju na zadnju lobanjsku jamu. (13,18,56, 82,143)

Kraniospinalna radioterapija je jedna od najzahtevnijih tehnika u radijacionoj onkologiji. Cilj kraniospinalne radioterapije je postizanje uniformne doze, homogeno ozračivanje celog subarahnoidnog prostora koji čine ceo intrakranijalni prostor i spinalni kanal. (12,18,144)

Trodimenzionalna (3D) konformalna radioterapija ima za cilj postizanje uniformne doze, homogeno ozračivanje celog subarahnoidnog prostora koji čine ceo intrakranijalni prostor i spinalni kanal i ograničeno, minimalno ozračivanje okolnih zdravih tkiva i organa. (18, 56, 145) Ova tehnika danas se smatra standardnom kraniospinalnom tehnikom. S obzirom da je za 3D konformalnu radioterapiju neophodna radioterapijska mašina sa multilamelarnim kolimatorom (MLC), skener za planiranje radioterapije i specijalizovani softver za planiranje radioterapije, kupovinom opreme stvoreni su uslovi da se 3D kraniospinalna radioterapija uvede u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije. Konformalnu zračnu terapiju započeli 2007. godine i do sada stekli sopstvena iskustva i rezultate.

Meduloblastom se javlja kod dece svih uzrasta, najčešće u prvoj dekadi života znatno ređe, oko 20%, kod mlađih od 2 godine. (11,12,13,77) Prvi pik incidence je između treće i četvrte

godine, drugi između osme i devete godine starosti. (14) Freeman i saradnici iznose podatak da je najveći broj dece sa dijagnostikovanom meduloblastomom uzrasta 5 do 7 godina, a Gajjar i saradnici navode pik incidence oko šeste godine života. (13,15)

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika srednji uzrast u vreme postavljanja dijagnoze bio je 8,3 godine, najmlađi bolesnik je imao 2,5 a najstariji 17,3 godina.

Ispitivanje uticaja uzrasta na prognozu bolesti je veoma kompleksno i teško s obzirom na činjenicu da je lečenje dece mlađeg uzrasta različito u odnosu na stariju decu. Kod ove grupe bolesnika u lečenju se primenjuju različiti protokoli hemioterapije, a zračna terapija se odlaže zbog neželjenih sekvela. (146) Meduloblastom kod mlađe dece ima agresivnije osobine te stoga veći broj metastatskih stadijuma bolesti u vreme postavljanja dijagnoze. (104) Kada su bolesnici podeljeni u dve grupe, prvu grupu uzrasta do pet godina i drugu grupu uzrasta starijih od pet godina dobijen je rezultat da je 62% dece mlađe od pet godina imalo metastatski stadijum bolesti u odnosu na 38% dece starije od pet godina sa metastatskim stadijumom bolesti. (51) Metastatski stadijum bolesti je potvrđeno značajan negativan prognostički parametar koji utiče na lošije preživljavanje. (13,18,27,80,146) Prema preporukama za stratifikaciju bolesnika u grupe umerenog i visokog rizika bolesnici uzrasta od tri do pet godina pripadaju grupi visokog rizika, a stariji od pet godina s obzirom na uzrast pripadaju grupi umerenog rizika ali se stratifikuju zavisno od drugih parametara prognoze. (18,27,56)

Kada smo našu grupu od 87 bolesnika podelili prema uzrastu u dve grupe, grupu mlađih od pet godina i grupu starijih od pet godina rezultat je bio bolje preživljavanje dece starije od pet godina, ali razlika nije bila statistički značajna.

Nismo dobili statistički značajnu korelaciju između stadijuma metastatske bolesti i uzrasta bolesnika.

U odnosu na pol postoji blaga predominacija muškog pola i odnos između obolelih dečaka i devojčica je 1,3:1 (12,16,77)

U našoj ispitivanoj grupi odnos muškog u odnosu na ženski pol iznosio je 1,56:1.

Packer i saradnici više puta su objavili razloge zbog kojih su povećane stope preživljavanja. Pored napretka u tretmanu bolesnika u postoperativnom periodu, agresivnijoj hirurgiji, savremenim i naprednijim radioterapijskim tehnikama i boljoj primeni hemioterapije u punim

dozama i u predviđenom vremenu navode i raniju i bolju dijagnostiku bolesti posebno u ranom stadijumu bez diseminacije. (97,106,147)

Trajanje simptoma od početka bolesti do početka lečenja u našoj grupi ispitanika bilo je od 1 do 18 meseci, medijana 2 meseca. Zaključak je da je mali broj bolesnika sa meduloblastomom dijagnostikovao posle dužeg vremena od pojave simptoma bolesti, kao i da je najveći broj bolesnika 62 (71,3%) dijagnostikovao u lokalizovanom stadijumu bolesti (M0). Mikroskopske metastaze, stadijum M1, dijagnostikovao je kod 12 (13,8%), a samo 13 bolesnika (14,9%) je dijagnostikovano sa makroskopskim metastazama, stadijum M2 i/ili M3.

Naš zaključak je da je duže trajanje simptoma odnosno kasnije postavljena dijagnoza u korelaciji sa većim brojem bolesnika dijagnostikovanih u višem stadijumu bolesti.

Klasični meduloblastom je načešći histološki podtip, javlja se u 66% slučajeva. Anaplastični meduloblastom javlja se u oko 15% slučajeva, a krupnoćelijska (Large cell) varijanta javlja se retko, u 2-4% tumora. (30,31,32,33,77)

U našoj ispitivanoj grupi klasični meduloblastom dijagnostikovao je kod najvećeg broja bolesnika 61 (70,1%), nodularni / dezmoplastični patohistološki podtip kod 23 (26,4%), a krupnoćelijski (large cell) / anaplastični podtip meduloblastoma imala su 3 (3,4%) bolesnika. Rezultati su u skladu sa literaturom.

Nodularni/ dezmoplastični meduloblastom i meduloblastom sa ekstenzivnom nodularnošću (MBEN) koji pripada istoj grupi sa nodularnim/ dezmoplastičnim patohistološkim podtipom meduloblastoma najčešće se javljaju kod odojčadi i dece mlađe od 3 godine, predstavljaju dobar prognozni parametar, odnosno imaju dobru prognozu. Klasični meduloblastom je najčešći patohistološki podtip i javlja se kod dece svih uzrasta. Krupnoćelijski (large cell) i anaplastični meduloblastom se javljaju najređe. (27, 30,31,32,33,137,140)

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika potvrđena je visoko statistički značajna razlika u učestalosti patohistoloških podtipova u odnosu na uzrasne grupe. Nodularni/ dezmoplastični patohistološki podtip koji je obuhvatio i bolesnike sa ekstenzivnom nodularnošću (MBEN) je najčešće dijagnostikovao kod dece mlađe od pet godina u 75%

slučajeva. Klasični meduloblastom je najčešće dijagnostikovao kod dece starije od pet godina, takođe u 75% slučajeva.

Anaplastični i krupnoćelijski (large cell) meduloblastom udružen je sa lošom prognozom. Step en anaplazije udružen je sa agresivnim kliničkim osobinama tumora koji dovode do lošijeg ishoda bolesti. (27,29,30,137,140) Dezmoplastični/nodularni meduloblastom ima najbolju prognozu. (27, 51,137,140, 148)

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika potvrđena je visoko statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na patohistološki podtip. Najbolje preživljavanje imala je grupa bolesnika kod kojih je dijagnostikovao nodularni/ dezmoplastični meduloblastom. Najlošije preživljavanje imala je grupa bolesnika kod kojih je dijagnostikovao krupnoćelijski/anaplastični meduloblastom. Dobijeni rezultati su u skladu sa postojećim podacima iz literature.

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika nije uočena statistički značajna korelacija između stadijuma metastatske bolesti i patohistološkog podtipa što je u skladu sa literaturom.

Stadijum bolesti, odsustvo odnosno postojanje metastatske bolesti značajan je prognostički faktor, značajno utiče na ishod bolesti, ukupno preživljavanje i preživljavanje bez znakova bolesti. Značajno bolji rezultati lečenja se postižu kod bolesnika sa lokalizovanom bolesti (stadijum M0) u odnosu na bolesnike sa diseminovanom bolesti (M1, M2 i M3). (13,18,27,51,80,137,140,146) Ukupno preživljavanje bolesnika sa lokalizovanom bolesti (M0) koji se svrstavaju u grupu standardnog rizika dostiglo je 70-80% zahvaljujući savremenom važećem hirurškom, radioterapijskom i hemioterapijskom lečenju. (81,97).

Gajjar i saradnici objavili su rezultate multicentričnog trajala St. Jude Medulloblastoma-96 gde je petogodišnje ukupno preživljavanje 85% za bolesnike standardnog rizika i petogodišnje preživljavanje do sledećeg događaja (event-free survival) 83%. (99)

Tejlor i saradnici objavili su rezultate velike multicentrične studije SIOP/UKCCSG PNET 3 koja se odnosi na nemetastatski meduloblastom. Trogodišnje ukupno

preživljavanje iznosilo je 79,5% , a petogodišnje 70,7% . Trogodišnje preživljavanje do sledećeg događaja (event free survival) iznosilo je 71,6%, a petogodišnje 67%. (81)

U našem istraživanju ukupno preživljavanje za nemetastatski meduloblastom (M0) iznosilo je: trogodišnje 86,4%, petogodišnje 74% i desetogodišnje 63,1%. Preživljavanje bez znakova bolesti za nemetastatski meduloblastom (M0) iznosilo je: trogodišnje 79,4%, petogodišnje 67,4% i desetogodišnje takođe 67,4%.

Prisustvo meningealne diseminacije u vreme postavljanja dijagnoze je značajan negativni faktor prognoze. Bolesnici sa metastazama svrstavaju se u grupu visokog rizika i imaju nisku stopu preživljavanja koja ne prelazi 30-40%. (51, 80, 149)

Treća faza evropskog kliničkog trajala SIOP/UKCSG PNET-3 u kojem je meduloblastom visokog rizika lečen neoadjuvantnom, preradijacionom hemioterapijom, a potom radioterapijom imala je rezultat petogodišnje preživljavanje do progresije bolesti manje od 40%. (81)

Zeltzer i saradnici objavili su podatke da metastatski bolesnici imaju značajno niže stope preživljavanja do progresije bolesti u odnosu na nemetastatske i da one iznose 57% za stadijum mikroskopski metastatske bolesti (M1) i 40% za stadijum makroskopskih metastaza (M2). (27,150)

Freeman i saradnici i Zeltzer i saradnici izneli su podatak o petogodišnjem ukupnom preživljavanju od 55-76% za meduloblastom visokog rizika. (13, 151) Prikaz rezultata ispitivanih bolesnika sa meduloblastomom visokog rizika u koje se svrstavaju i metastatski meduloblastomi u poslednjoj deceniji u studijama koje su uglavnom prospektivne opisuju značajno više stope preživljavanja od 65-70%. (147) Prema rezultatima COG (Children Oncology Group) studije koja je obuhvatila bolesnike sa meduloblastomom visokog rizika dobijen je podatak da 65% može biti izlečeno zahvaljujući intenzivnoj hemioterapiji i radioterapiji. (15 ,152)

U našem istraživanju ukupno preživljavanje za metastatski meduloblastom (M1,M2,M3) iznosilo je: trogodišnje 48,9%, petogodišnje 44% i desetogodišnje 37,7%. Preživljavanje

bez znakova bolesti za metastatski meduloblastom (M1,M2,M3) iznosilo je: trogodišnje 43,8%, petogodišnje 37,5% i desetogodišnje takođe 37,5%.

Potvrđena je statistički značajna razlika u preživljavanju između ove dve grupe odnosno značajno je bolje preživljavanje bolesnika sa lokalizovanom bolesti (M0) u odnosu na bolesnike sa metastatskom bolesti (M1,M2,M3) što je u skladu sa svim do sada objavljenim podacima u literaturi.

S obzirom da postoji značajna razlika u terapijskom pristupu u grupi bolesnika sa mikroskopskom diseminacijom bolesti u likvoru (M1) u odnosu na bolesnike sa makroskopskim metastazama (M2,M3) u literaturi se objavljuju podaci o lečenju i preživljavanju svrstavanjem bolesnika u dve grupe: (M0, M1) i (M2,M3) ili grupe M1 i (M2,M3). (51,63,77,80,140,146)

Kortman i saradnici su prikazali rezultate randomizovanog prospektivnog multicentričnog trajala HIT 91 gde je preživljavanje do progresije bolesti za M1 grupu bolesnika bio 65%, a za grupu M2,M3 30%. (63)

Kada smo ispitanike svrstali u dve grupe gde su u prvoj grupi bili bolesnici sa lokalizovanom bolesti (M0) i mikrometastatskom bolesti u likvoru (M1), a u drugoj grupi bolesnici sa makroskopskim metastazama (M2,M3) rezultati su bili sledeći: za prvu grupu (M0,M1) ukupno preživljavanje iznosilo je: trogodišnje 82,8%, petogodišnje 72,7% i desetogodišnje 64,7%. Za drugu drugu grupu (M2,M3) ukupno preživljavanje iznosilo je: trogodišnje 33,3%, 22% i posle 74 meseci koliko iznosi dužina praćenja takođe 22%.

Preživljavanje bez znakova bolesti za prvu grupu (M0, M1) iznosilo je: trogodišnje 81%, petogodišnje 68,3% i desetogodišnje 61,3%. Za drugu grupu (M2,M3) preživljavanje bez znakova bolesti iznosilo je: trogodišnje 22%, petogodišnje 22% i posle 71 mesec koliko iznosi dužina praćenja takođe 22%.

Potvrđena je visoko statistički značajna razlika u preživljavanju između ove dve grupe odnosno značajno je bolje preživljavanje bolesnika sa lokalizovanom bolesti (M0) i mikrometastatskom bolesti (M1) u odnosu na bolesnike sa makroskopskim metastazama (M2,M3) što je u skladu sa objavljenim podacima iz literature.

Rutkowski i saradnici su objavili rezultate multivarijantne analize. Poređenjem grupa rezultati su bili sledeći: bolesnici u grupi M2,M3 sa makroskopskim metastazama imali su 8,42 puta veći rizik da dobiju relaps i smrtni ishod, a bolesnici u grupi M1 sa mikroskopskim metastazama u likvoru imali su 2,36 puta veći rizik za relaps i smrtni ishod u odnosu na grupu bolesnika sa nemetastatskim meduloblastomom (M0). (51)

U našem istraživanju Cox regresionom analizom potvrđeno je da bolesnici sa metastatskom bolesti (M1,M2,M3) imaju 5 puta veći rizik za smrtni ishod što je u skladu sa literaturom.

Kompjuterizovana tomografija mozga (CT) je nekada prva linija dijagnostike za pacijente sa tumorima zadnje lobanjske jame zbog pristupačnosti pregleda u hitnim slučajevima. (18,27,61)

Pregled mozga i cele kičme magnetnom rezonancom (MR) danas se smatra standardom i obaveznim pregledom u dijagnostici meduloblastoma (18,27,137,140)

Citološki pregled likvora na prisustvo malignih ćelija, je neophodan dijagnostički pregled radi određivanja stadijuma bolesti i daljeg lečenja (18,77,137,140)

Važeća stratifikacija, svrstavanje pacijenata u grupe niskog i visokog rizika i sprovođenje lečenja na osnovu prognoznih parametara kao obavezne preglede zahteva MR mozga i cele kičme sa i bez gadolinium kontrastnog sredstva i analizu cerebrospinalne tečnosti na maligne ćelije. (27,71,137,140)

U našoj grupi od 87 bolesnika pregled mozga magnetnom rezonancom (MR) je urađen kod najvećeg broja bolesnika 58 (66,7%), a kompjuerozovana tomografija mozga (CT) kod 29 (33%) bolesnika. Kod 4 (5%) bolesnika urađena su oba pregleda.

Pregled cele kičme magnetnom rezonancom (MR) urađen je kod 68 (78,2%) bolesnika, a citološki pregled likvora je urađen kod 73 (83,9%) bolesnika. Svi bolesnici koji su započeli lečenje na osnovu stratifikacije prema prognoznim parametrima imali su urađen pregled mozga i cele kičme magnetnom rezonancom (MR) što je u skladu sa važećim preporukama i literaturom.

Hirurška resekcija meduloblastoma je fundamentalni deo lečenja. Maksimalna hirurška resekcija predstavlja osnov savremenog lečenja. (18,27,56,76,81,146,147) Totalna resekcija i skoro totalna resekcija sa rezidualnim tumorom ne većim od 1,5cm² predstavljaju značajan povoljan prognostni parametar. (27,137,140,146,147) . Petogodišnje preživljavanje do sledećeg događaja (event free survival) bolesnika sa rezidualnim tumorom manjim od 1,5cm² dostiže 82%. (27) Postoperativni rezidualni tumor veći od 1,5cm² je značajan negativan faktor prognoze. Bolesnici koji su imali subtotalnu resekciju imaju signifikantno veći rizik za smrtni ishod u odnosu na bolesnike kod kojih je učinjena totalna resekcija tumora. (149)

Jenkin i saradnici u okviru svojih rezultata lečenja objavili su podatak da je u njihovoj ispitivanoj grupi 44% imalo totalnu ekstirpaciju, 29% subtotalnu ekstirpaciju (skoro totalnu ekstirpaciju) i 25% parcijalnu resekciju tumora. (80) Španska grupa (Urberuaga i saradnici) objavili su da je u njihovoj ispitivanoj grupi bolesnika sa meduloblastomom 68% imalo totalnu, a 32% subtotalnu resekciju tumora. (149) Gajjar i saradnici u okviru rezultata multicentričnog trajala St. Jude Medulloblastoma-96 koje su objavili izneli su i podatke o tipu hirurške resekcije. U grupi bolesnika standardnog rizika totalna resekcija urađena je kod 90%, a skoro totalna resekcija tumora kod 10% bolesnika. U grupi bolesnika visokog rizika totalna resekcija je urađena kod 52%, skoro totalna resekcija kod 33%, maksimalna redukcija tumora kod 13% i biopsija kod 2% bolesnika. (99)

U našoj ispitivanoj grupi 53 (60,9%) je imalo totalnu ekstirpaciju, skoro totalnu ekstirpaciju 22 (25,3%), a 12 (13,8%) maksimalnu redukciju tumora. Mišljenja smo da je visok procenat bolesnika kod kojih je učinjena totalna i skoro totalna resekcija tumora pozitivno uticao na rezultate lečenja i visoke stope preživljavanja koje smo postigli.

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika potvrđena je statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na tip hirurškog lečenja. Najbolje preživljavanje imala je grupa bolesnika kod kojih je učinjena totalna ekstirpacija tumora. Nešto lošije preživljavanje imala je grupa bolesnika kod kojih je učinjena skoro totalna resekcija tumora, a najlošije preživljavanje bilo je u grupi bolesnika gde je urađena maksimalna redukcija tumora. Dobijeni rezultati su u skladu sa postojećim podacima iz literature.

Trodimenzionalna (3D) konformalna radioterapija smatra se standardom u lečenju meduloblastoma u razvijenim zemljama. (18,56,137,140) Upotreba dvodimenzionalne (2D) radioterapije u srednje razvijenim i nerazvijenim zemljama se još uvek koristi. (56) Tehnika 3 D konformalne radioterapije u odnosu na 2 D konvencionalnu radioterapiju utiče na bolju distribuciju doze u volumenu mete i veću poštedu okolnih zdravih tkiva. (18,56,137,140, 145,153,)

Kupovinom opreme čime su obezbeđeni tehnički uslovi uveli smo novu metodu lečenja i 3D konformalna radioterapija postala je standardno lečenje meduloblastoma u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije.

U našem istraživanju pošli smo od pretpostavke da tip radioterapije neće uticati na rezultate lečenja na verovatnoću ukupnog preživljavanja i preživljavanja bez znakova bolesti.

Kada smo bolesnike podelili u dve grupe, grupu od 50 (57,5%) koja je lečena 2D konvencionalnom radioterapijom i grupu od 37 (42,5%) koja je lečena 3D konformalnom radioterapijom nije dobijena statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti u odnosu na tip radioterapije.

Dva nedavna internacionalna SIOP (International Society of Pediatric Oncology) trajala objavila su podatak da odlaganje radioterapije posle definitivnog hirurškog lečenja sedam nedelja i više povećavaju rizik za relaps bolesti. (111,112)

U našoj grupi od 87 bolesnika najveći broj, 80,3% je započeo radioterapiju 4-8 nedelja posle definitivnog hirurškog lečenja, srednja vrednost $42,1 \pm 14,4$ dana, medijana 38 dana. Nije bilo dužih odlaganja radioterapije.

Pauze, prekidi tokom sprovođenja radioterapije udruženi su sa lošijom kontrolom bolesti. Stoga se smatra bitnim izbegavati pauze kad god je moguće tokom radioterapijskog tretmana. (81,112,145)

U preporukama SIOP PODC za lečenje meduloblastoma standardnog rizika navodi se da je lošiji ishod bolesti udružen sa radioterapijskom tretmanom koji se sprovodi u vremenu dužem od 45 do 50 dana. (56, 111, 112)

Jedan od zaključaka HIT SIOP PNET 4 trajala koji je obavljen i zaključen u Evropi je da su bolesnici kod kojih je radioterapija trajala duže od 7 nedelja imali lošiju prognozu. (27, 154)

U našoj grupi od 87 bolesnika kod najvećeg broja bolesnika 33 (37,9%) radioterapija je završena za 7 nedelja. Kod 32 (36,8%) bolesnika radioterapija je sprovedena za 8 nedelja. Srednje vreme u nedeljama je iznosilo $8,02 \pm 1,59$, a medijana 8 nedelja. Potvrdili smo da svaka nedelja duže u trajanju radioterapije povećava verovatnoću za smrtni ishod odnosno bolesnici kod kojih je radioterapija duže trajala imaju veću verovatnoću za smrtni ishod što je u skladu sa literaturom.

Hemioterapija je standardni vid lečenja meduloblastoma. Još sedamdesetih i osamdesetih godina dvadesetog veka prospektivni, randomizovani trajali pokazali su da adjuvantna hemioterapija povećava ukupno preživljavanje bolesnika u poređenju sa onima koji su lečeni samo radioterapijom. (106) Davana konkomitantno sa radioterapijom ili posle radioterapije u adjuvantnom pristupu hemioterapija je uticala na bolje preživljavanje. (14,57) Različiti citostatici su u upotrebi ali se može reći da cisplatina, ciklofosamid i lomustin ostaju ključni agensi u hemioterapijskim protokolima. U širokoj upotrebi je i vinkristin u okviru konkomitantne ili adjuvantne hemioterapije. (14,18, 86, 137,140)

Smanjenje doze radioterapije bez dodatne primene hemioterapije dovodi do lošijeg ishoda bolesnika sa meduloblastomom. Za bolesnike standardnog rizika do sada sprovedene studije imale su za cilj smanjenje doze radioterapije uz primenu hemioterapije. (14, 18, 27, 63,81,137,140)

Kada su u pitanju bolesnici sa metastatskim meduloblastomom ili oni koji pripadaju grupi bolesnika sa nepovoljnim prognoznim parametrima, grupi visokog rizika, u upotrebi su razni hemioterapijski režimi u neoadjuvantnom ili adjuvantnom pristupu koji uz hirurško i radioterapijsko lečenje imaju za cilj bolje preživljavanje. (18, 27,63, 86,152)

Kod dece mlađeg uzrasta hemioterapija ima posebnu ulogu da odloži sprovođenje radioterapije te se u tom cilju koriste razni protokoli, a sprovedene su i brojne studije. Stoga se hemioterapija najčešće koristi u neoadjuvantnom pristupu. (51, 84, 100, 155, 156, 157)

U našoj ispitivanoj grupi hemioterapijom je lečeno 78 (89,7%) bolesnika. Hemioterapija je visoko zastupljena u multidisciplinarnom lečenju meduloblastoma što je u skladu sa važećim protokolima lečenja. Različiti režimi hemioterapije su korišćeni u zavisnosti od uzrasta bolesnika i stadijuma bolesti što je u skladu sa važećim preporukama.

Neoadjuvantnu hemioterapiju je dobilo 11 (13%) bolesnika mlađeg uzrasta što je u skladu sa važećim preporukama lečenja.

Konkomitantnu hemioterapiju dobilo je 9 (10%) bolesnika najčešće oni sa metastatskim meduloblastomom što je u skladu sa protokolima lečenja.

Adjuvantnu hemioterapiju dobio je najveći broj bolesnika 73(84%) što je u skladu sa literaturom. Univarijantnom Cox regresionom analizom dobili smo podatak da oni bolesnici koji su završili adjuvantnu hemioterapiju imaju manju verovatnoću smrtnog ishoda 2,7 puta. Mišljenja smo da je ovaj rezultat povezan sa činjenicom da su adjuvantnom hemioterapijom lečena deca starijeg uzrasta i sa lokalizovanim meduloblastomom što je uticalo na bolji ishod.

Bolesnici sa meduloblastomom kod kojih je doslo do relapsa bolesti imaju vrlo lošu prognozu. Lečenje najčešće omogućava kratkotrajnu ili dugotrajnu remisiju bolesti. (56) Posle sprovedenog lečenja lokalni relaps se javlja ređe nego leptomeningealna diseminacija bolesti. (158,159,160)

Gajjar i saradnici u okviru objavljenih rezultata multicentričnog trajala St. Jude Medulloblastoma-96 izneli su podatke o relapsu ili progresiji bolesti: u zadnjoj lobanjskoj jami kod četiri bolesnika (jedan stratifikovan sa visokim rizikom i tri sa umerenim rizikom), u zadnjoj lobanjskoj jami i mozgu kod jednog, u zadnjoj lobanjskoj jami i kičmenoj moždini kod dva, u mozgu kod devet i u kičmenoj moždini kod deset bolesnika. Koštane metastaze javile razvile su se kod jednog bolesnika stratifikovanog u grupu visokog rizika. (99)

Objavljeni su rezultati relapsa u periodu od 2000. do 2006. godine bolesnika koji su bili uključeni u studije HIT 2000 i HIT 91. Registrovano je 38 bolesnika i 40 relapsa jer su dva bolesnika imala relaps dva puta. Lokalni recidiv registrovan je kod 10 bolesnika,

meningealna diseminacija je bila najčešća kod 30 bolesnika, a 2 bolesnika su imala lokalni recidiv i meningealnu diseminaciju. (77)

U našoj ispitivanoj grupi relaps bolesti je imalo 26 (30%) bolesnika, a bez relapsa bolesti je bilo 61 (70%) bolesnika. Lokalizacija relapsa je bila sledeća: lokalni relaps u zadnjoj lobanjskoj jami imalo je 4 (15,4%), supratentorijalno 2 (7,7%), supratentorijalno i lokalno 2 (7,7%), spinalno 11 (42,3%), spinalno i supratentorijalno 5 (19,2%) i spinalno, lokalno i supratentorijalno 2 (7,7%) bolesnika. Ekstraneuralne metastaze javile su se kod jednog bolesnika.

Standardnim lečenjem meduloblastoma koje podrazumeva maksimalnu hiruršku resekciju tumora, zatim postoperativnu kraniospinalnu radioterapiju i najčešće hemoterapiju koja u sastavu ima platinske citostatike, ukupno preživljavanje dostiže 70%. (18,56,81,86.) Savremeno lečenje zasnovano je na rezultatima više sukcesivnih multicentričnih randomizovanih kliničkih trajala kao što su trajali sprovedeni od strane Severnoameričke pedijatrijske onkološke grupe (North American Pediatric Oncology Group- POG), Grupa za dečiji kancer (Children's Cancer Group-CCG) i Međunarodno udruženje pedijatrijske onkologije (International Society of Pediatric Oncology-SIOP). (12,18,27).

U grupi bolesnika sa standardnim rizikom procenat preživljavanje dostiže 80% i više. (86,97,147) Nedavni rezultati serija lečenih bolesnika, mnoge od njih bile su prospektivne, prijavljuju stope preživljavanja od 85% za nemetastatski meduloblastom i 65-70% za pacijente u visokom riziku. (27,81,147)

Halperin i saradnici smatraju da je dugotrajna kontrola bolesti i ukupno preživljavanje koje dostiže 80% kod bolesnika starijih od tri godine sa umerenim rizikom i ukupno preživljavanje od 60% do 70% kod bolesnika sa visokim rizikom, moguće primenom efektivnog kombinovanog lečenja radioterapijom i hemioterapijom. (18)

Gatta i saradnici smatraju da standardno lečenje bolesnika starijih od tri godine hirurškom resekcijom, kraniospinalnom radioterapijom i hemiterapijom omogućava ukupno preživljavanje od 70-75%. (154,161)

Packer i saradnici smatraju da je razlog za poboljšanje stopa preživljavanja bolja postoperativna nega bolesnika, rana i bolja dijagnostika, agresivnija hirurgija, napredne radioterapijske tehnike i poštovanje vremena i doza tokom primene hemioterapije. (81,97,147)

U našem istraživanju koje je obuhvatilo 87 bolesnika sa meduloblastomom trogodišnje ukupno preživljavanje iznosilo je 76,4%, petogodišnje ukupno preživljavanje iznosilo je 66,2%, a desetogodišnje ukupno preživljavanje iznosilo je 59,2%.

U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika sa meduloblastomom trogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti iznosilo je 75,8%, petogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti iznosilo je 62,8% i desetogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti iznosilo je 56,6%.

Mišljenja smo da je na naše visoke stope ukupnog preživljavanja uticalo: mali broj bolesnika sa kasno postavljenom dijagnozom, mali broj bolesnika sa metastatskom bolesti na početku lečenja, napredak u neurodijagnostici, bolje stažiranje bolesnika, napredak u neurohirurškim tehnikama, bolja perioperativna nega, mali broj bolesnika sa odlaganjem zračne terapije, postojane radioterapijskog tima i standardne radioterapijske opreme, upotreba efektivne hemioterapije i multidisciplinarni pristup.

Trodimenzionalna konformalna radioterapija omogućava ozračivanje ciljnog volumena željenom dozom uz minimalno ozračivanje okolnih kritičnih normalnih struktura. U odnosu na sve bolesnike lečene radioterapijom deca i omladina imaju najviše koristi od ove tehnologije planiranja i sprovođenja zračenja. Minimalizacija doze na okolne organe je veoma važna kod dece gde su razne okolne strukture u fazama razvoja i najčešće nisu potpuno razvijene. (153,162)

Dokazano je da tačnost pri planiranju i sprovođenju kraniospinalne zračne terapije utiču na ishod lečenja. (81,113,163) Tehnike kraniospinalne radioterapije se razvijaju, uključuju se nova tehnička dostignuća u planiranju i sprovođenju zračenja. Trodimenzionalna konformalna radioterapija je zasnovana na kvantitativnim podacima do kojih se dolazi CT pregledom za planiranje radioterapije. Na osnovu ovako dobijenih podataka modelira se trodimenzionalni aranžman polja i kalkulacija dozne distribucije. (145,164,165)

Tehnikom 3D konformalne radioterapije moguća je visoka preciznost željene doze u ciljnom volumenu što predstavlja veliki napredak u odnosu na konvencionalnu 2D radioterapiju. Proces 3D konformalne radioterapije čini: CT imidžing na osnovu kog se vrši precizna delineacija volumena anatomskih struktura i ciljnog volumena na svakom slajsu pojedinačno, prenos podataka u 3D sistem za planiranje radioterapije gde se vrši rekonstrukcija ciljnog volumena i normalnih struktura, izrada plana i analiza plana pomoću histograma volumne doze (DVH). (145)

U našoj grupi bolesnika kod kojih je od 2007. godine sprovedena 3D konformalna zračna terapija lečenje je sprovedeno po navedenim procedurama u cilju postizanja maksimalne uniformnosti i konformalnosti radioterapijskog plana.

Kritična regija kako pri planiranju 2D konvencionalne radioterapije tako i prilikom planiranja 3D konformalne radioterapije je kribriiformna ploča. I uz 3D konformalne mogućnosti delineacije, trodimenzionalnog aranžmana polja i kalkulacije dozne distribucije objavljuju se relapsi bolesti koji se direktno povezuju sa neadekvatnom terapijskom dozom i nekompletno obuhvaćenim subarahnoidalnim prostorom u subfrontalnoj regiji. (12,18,63,138, 166,167,168,169)

Carrie i saradnici ukazuju na činjenicu da cilj da se izbegne ozračivanje očnih sočiva i katarakte može rezultirati podzračivanjem kribriiformne ploče i neuspešnog lečenja. (113)

Parkes i saradnici u preporukama za lečenje meduloblastoma standardnog rizika u nisko i srednje razvijenim zemljama navode da je kvalitet sprovedene radioterapije direktno povezan sa ishodom lečenja. S obzirom da je u razvijenim zemljama lako dostupna rutinska operacija katarakte posle ozračivanja intraokularnih sočiva ne vrši se preračun doze koju su sočiva primila prilikom analize plana za 3D kraniospinalnu radioterapiju. Preporuka za slabo i srednje razvijene zemlje je da dozu radioterapije koju primaju intraokularna sočiva treba držati ispod 10 Gy ali samo uz uslov da je kribriiformna ploča adekvatno ozračena. (56,141,170)

U našoj grupi kod bolesnika kod kojih je sprovedena 3D konformalna zračna terapija delineacijom volumena organa u riziku te delineacijom intraokularnih sočiva, postavljanjem konformalnog aranžmana polja i analizom plana uz DVH, cilj nam je bio

da postignemo optimalnu homogenost terapijske doze u regiji od posebnog interesa, kribriformnoj ploči, kao i dozu na očna sočiva u skladu sa preporukama.

Homogenost terapijske doze na mestima kraniospinalne i spinospinalne separacije su predmet analize radioterapijskog plana. (12,171,172) Jedinostveni su stavovi da kvalitet sprovedene radioterapije utiče na preživljavanje. (56,162,163,173) Parker i Feeman ukazuju da su mesta separacije kritične regije posebno u dečijem uzrastu. (138)

U našoj grupi kod bolesnika kod kojih je sprovedena 3D konformalna zračna terapija posebno smo proveravali terapijsku dozu na kritičnim mestima kraniospinalne i spinospinalne separacije. Cilj nam je bio da postignemo optimalnu homogenost terapijske doze u regijama od posebnog interesa u skladu sa preporukama.

Klinički značaj ozračivanja cele zadnje lobanjske jame još uvek je u fazi procene rezultata lečenja u odnosu na „boost“ zračenje na ležište tumora zadnje lobanjske jame.

Carrie u okviru rezultata Francuske grupe za meduloblastom iznosi podatak da nije registrovan ni jedan relaps u zadnjoj lobanjskoj jami kod 20 bolesnika koji su zračeni „boost“ radioterapijom sa volumenom manjim od volumena cele zadnje lobanjske jame. (163) Miralbell i saradnici objavljuju da ne postoji korelacija između preživljavanja do progresije bolesti i zračenja cele zadnje lobanjske jame. (170) U skladu sa objavljenim rezultatima mnogi centri su započeli „boost“ zračnu terapiju na ležište tumora zadnje lobanjske jame.

Sa druge strane standardno lečenje meduloblastoma i dalje podrazumeva „boost“ zračnu terapiju na celu zadnju lobanjsku jamu. U prilog ove tehnike je istraživanje Tomite i Mc Clone-a koji su izneli podatak da su četiri od pet biopsija urađenih kod leptomeningealne diseminacije u zadnjoj lobanjskoj jami, u arahnoidalnim cisternama bile pozitivne iako su klinički pokazivale normalan nalaz. (174)

U kombinovanom istraživanju Univerziteta Mičigen i Pensilvanija relaps bolesti je kod 41% bolesnika bio u zadnjoj lobanjskoj jami van ležišta tumora. (175)

Prospektivne studije sa dugim vremenom praćenja treba da doprinesu zaključivanju da li „boost“ zračna terapija na celu zadnju lobanjsku jamu treba da bude napuštena zbog „boost“ zračne terapije na ležište tumora zadnje lobanjske jame. (18,137,140,162)

U našoj ustanovi bolesnici kod kojih je sprovedena trodimenzionalna konformalna zračna terapija imali su „boost“ zračnu terapiju na celu zadnju lobanjsku jamu.

Još jedna prednost 3D konformalne zračne terapije je aranžman polja na zadnju lobanjsku jamu koji omogućava minimalnu dozu koju će primiti kohlea. U odnosu na dva paralelna polja kod 2D konvencionalne radioterapije kod 3 D konformalne radioterapije tehnikom dva zadnja ukošena polja sa klinastim filterima ili drugom tehnikom gde se uz dva zadnja ukošena polja sa klinastim filterima dodaje i treće verteks polje moguće je značajno smanjiti dozu koju će primiti kohlea. (18, 153)

Hua i saradnici analizirali su oštećenje sluha kod bolesnika koji su zračeni zbog tumora CNS-a. Zaključak je da je prioritet u lečenju tumora CNS-a sprovođenje zračne terapije, a da se smanjenje doze na kohleu može omogućiti procenom doze tokom izrade radioterapijskog plana i implementacijom novih tehnika planiranja i tehnika zračne terapije. (176)

Istraživači Univerziteta u Mičigenu objavili su da se 3D tehnikom kojom se maksimalno štedi kohlea smanjuje doza za 65% u odnosu na tehniku dva suprotna polja. (177)

Polino i saradnici su analizirali grupu kod koje je sprovedena zračna terapija tehnikom zadnjih ukošenih polja sa klinastim filterima i grupu koja je imala i treće verteks polje. U okviru rezultata iznose podatke da je u njihovoj grupi pacijenata grupa koja je imala treće verteks polje imala veću poštedu kohlee koja je primila manju dozu ali je volumen mozga van zadnje lobanjske jame primio veću dozu zračenja. U obe grupe kod kojih je zračena zadnja lobanjska jama ukošenim poljima sa ili bez verteks polja kohlea je primila 42% do 50% doze kojom je zračena zadnja lobanjska jama. (153)

U našoj grupi bolesnika kod kojih je primenjena 3D konformalna zračna terapija aranžman polja za zadnju lobanjsku jamu je bio: dva zadnja ukošena polja sa klinastim filterima bez ili sa trećim verteks poljem što je u skladu sa preporukama o zaštiti kohlee.

Trodimenzionalna konformalna zračna terapija kod meduloblastoma je dobar model sa mnogobrojnim kritičnim strukturama i organima u razvoju u neposrednoj blizini ciljnog volumena. Organi u razvoju su mozak, kosti, štitasta žlezda, hipofiza i kohlea koje primaju određenu dozu zračenja tokom zračenja celog kraniospinalnog aksisa i tokom „boost“ zračenja na zadnju lobanjsku jamu. (137,140,145).

Prema ICRU preporukama organi od rizika predstavljaju zdravo okolno tkivo koje je u neposrednoj blizini tumora i može biti uključeno u klinički volumen mete sa rizikom da dođe do oštećenja njihove funkcije. Delineacija organa u riziku (OAR) vrši se na osnovu protokola. (118,119)

Tablice tolerantnih doza koje su u upotrebi u kliničkoj praksi potiču iz laboratorijskih studija ili su nastale na osnovu višegodišnjeg iskustva u radioterapiji sa tehnikom i tehnologijom koja je prethodila 3D konformalnoj radioterapiji. Broj frakcija, brzina doze, zračni volumen, konkomitantna terapija i komorbiditeti utiču na verovatnoću pojave sekvela zračne terapije kod pojedinca. Tolerantne doze su se menjale tokom godina i danas postoje pisane preporuke koje su u mogućnosti da predvide verovatnoću i nivo oštećenja koju će data doza prouzrokovati kao i da definišu bezbedne granice. (117,118, 119,120)

Preporuke za delineaciju organa od rizika za kraniospinalnu zračnu terapiju uključuju: mozak, kohleu, optičku hijazmu, optičke nerve, očna sočiva, temporalne lobuse, hipokampus, kičmenu moždinu, moždano stablo, hipofizu i štitnu žlezdu. (137,140)

U našoj grupi bolesnika kod kojih je sprovedena 3D konformalna zračna terapija u skladu sa važećim preporukama, na osnovu CT imidžinga za planiranje radioterapije vršili smo delineaciju rizičnih organa. Propisane tolerantne doze za rizične organe očitavali smo sa DVH u sklopu analize radioterapijskog plana, prema važećim preporukama.

Trodimenzionalna konformalna radioterapija predstavlja osnovu za razvoj novih tehnika zračne terapije. Nove naprednije tehnike omogućavaju još bolju distribuciju doze u ciljnom volumenu i bolju zaštitu okolnih zdravih tkiva i organa. (178,179)

Uvođenjem i primenom 3D konformalne radioterapije stekli smo naša iskustva koja će nam biti osnova za razvoj novih naprednijih tehnika baziranih na trodimenzionalnoj konformalnoj radioterapiji.

6. ZAKLJUČCI

1. Savremenim multidisciplinarnim lečenjem meduloblastoma kod dece i omladine poboljšani su rezultati lečenja:
 - a) Trogodišnje ukupno preživljavanje za celu grupu od 87 bolesnika iznosi 76,4%, petogodišnje ukupno preživljavanje za celu grupu iznosi 66,2% i desetogodišnje ukupno preživljavanje za celu grupu iznosi 59,2%.
 - b) Trogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti za celu grupu od 87 bolesnika iznosi 75,8%, petogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti za celu grupu iznosi 62,8%, i desetogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti za celu grupu iznosi 56,6%.
2. U našoj ispitivanoj grupi od 87 bolesnika 26 (30%) bolesnika je imalo relaps bolesti.
3. Kada je istraživanje završeno 51 (58,6%) bolesnika je bilo živo, 31 (35,6%) je umrlo. Nemamo podatke za 5 (5,8%) bolesnika.
4. Savremenim multidisciplinarnim lečenjem poboljšani su rezultati lečenja nemetastatskih meduloblastoma
 - a) Trogodišnje ukupno preživljavanje za nemetastatski meduloblastom iznosi 86,4%, petogodišnje ukupno preživljavanje za nemetastatski meduloblastom iznosi 74% i desetogodišnje ukupno preživljavanje za nemetastatski meduloblastom iznosi 63,1%
 - b) Trogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti za nemetastatski meduloblastom iznosi 79,4%, petogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti za nemetastatski meduloblastom iznosi 67,4%, i desetogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti za nemetastatski meduloblastom iznosi 67,4%
5. Jedan od prioriteta budućeg multidisciplinarnog lečenja meduloblastoma je poboljšanje rezultata lečenja metastatskih meduloblastoma.

- a) Trogodišnje ukupno preživljavanje za metastatski meduloblastom iznosi 48,9%, petogodišnje ukupno preživljavanje za metastatski meduloblastom iznosi 44% i desetogodišnje ukupno preživljavanje za metastatski meduloblastom iznosi 37,7%
 - b) Trogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti za metastatski meduloblastom iznosi 43,8%, petogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti za metastatski meduloblastom iznosi 37,5% i desetogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti za metastatski meduloblastom iznosi 37,5%.
6. Postoji statistički značajna razlika u preživljavanju nemetastatskih u odnosu na metastatske meduloblastome. ($p=0,003$)
 7. Postoji visoko statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na patohistološki podtip meduloblastoma. Najbolje preživljavanje imala je grupa bolesnika kod kojih je dijagnostikovano nodularni/dezmoplastični meduloblastom. Najlošije preživljavanje imala je grupa bolesnika kod kojih je dijagnostikovano krupnoćelijski (large cell)/anaplastični meduloblastom. ($p<0,001$)
 8. Postoji statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika u odnosu na tip hirurškog lečenja. Najbolje preživljavanje imala je grupa bolesnika kod kojih je učinjena totalna ekstirpacija tumora. Najlošije preživljavanje je imala grupa bolesnika kod kojih je učinjena maksimalna redukcija tumora. ($p=0,021$)
 9. Multivarijantna analiza pokazala je da su nezavisni prediktivni faktori smrtnog ishoda bili adjuvantna hemioterapija i pauza u danima tokom radioterapije. Svi bolesnici koji su završili adjuvantnu hemioterapiju imali su manju verovatnoću smrtnog ishoda 2,7 puta. Sa svakom nedeljom duže tokom radioterapije povećava se verovatnoća za smrtni ishod za 1,244 puta ili što duže u danima traje radioterapija veća je verovatnoća za smrtni ishod.
 10. Trodimenzionalna konformalna kraniospinalna radioterapija omogućava optimalnu uniformnost i konformalnost distribucije doze u željenom volumenu mete.
 11. Trodimenzionalno konformalno planiranje kraniospinalne radioterapije obezbeđuje optimalnu homogenost terapijske doze u regiji od posebnog interesa, kribriformna ploča.

12. Trodimenzionalno konformalno planiranje kraniospinalne radioterapije obezbeđuje optimalnu homogenost terapijske doze u predelu kraniospinalne i spinospinalne separacije.
13. Savremenim multidisciplinarnim lečenjem meduloblastoma postignuto je dugogodišnje preživljavanje. Očekujemo da buduća istraživanja u poznavanju biologije tumora omoguće dodatno svrstavanje bolesnika prema prognoznim parametrima. To će dodatno omogućiti optimalni individualni izbor terapije za svakog bolesnika sa meduloblastomom.
14. Trodimenzionalna konformalna kraniospinalna radioterapija predstavlja osnov za nove napredne tehnike kraniospinalne radioterapije.

7. LITERATURA

1. Baldwin RT, Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood: A review. *Toxic Applied Pharmacol* 2004; 99:118-131
2. Little J. *Epidemiology of Childhood Cancer*. Lyon: IARC;1999.
3. Agrawal A., Britz G., Emergency approaches to neurosurgical conditions, *Pediatrics brain tumors* , Chapter 4, M BA Gupta, G A Grant, Springer International Publishing 2015; 53-62
4. Pavlović M, Jarebinski M, Pekmezović T, Genetsko-epidemiološki aspekti tumora mozga kod dece i adolescenata, *Sprski arhiv za celokupno lekarstvo*, 2002; 130 (3-4) 126-130
5. Gurney JG, Smith MA, Bunnin GR. Chapter III: CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al., editors. *Cancer incidence and survival among children and adolescents. United States SEER Program 1975-1995*. National Cancer Institute, SEER Program. Bethesda. MD: NIH Publication 1999; 99-4649
6. Pui CH, Gajjar AJ, Kane JR, Qaddoumi IA, Pappo AS. Challenging Issues in pediatric oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 8:540-549
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65:5-29
8. Kaatasch P, Rickert CH, Kuhl J, et al. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer*. 2001; 92(12):3155-64
9. Pekmezović T, Golubičić I, Tepavčević DK, Jarebinski M, Radosavljević A, Nikitović M, et al. Incidence of primary central nervous system tumors among children in Belgrade (Serbia), 1991-2004. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009; 26(5): 332-7
10. Central Brain Tumor Registry of the US. Statistical report: Primary brain tumors in the United States, 1998-2002. Hinsdale: Central Brain Tumor Registry of the US; 2005.

11. Paulino A.C: Current multimodality management od medulloblastoma, *Curr Problem Cancer*, Dec 2002. Volume 26 p 317-356
12. Nikitović M. Klinički fizički i tehnički aspekti kontrole kvaliteta u kranijalnoj i kranio-spinalnoj radioterapiji dece i omladine. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, 2001.
13. Freeman C.R, Taylor R.E, Kortmann R.D and Carrie C. Radiotherapy for medulloblastoma in children: A Perspective on Current International Clinical Research Efforts. *Med Pediatr Oncol*.2002; 39:99-108
14. Nageswara Rao A.A, Wallace D.J, Billups C, Boyett J.M, Gajjar A, Packer R.J. Cumulative cisplatin dose is not associated with event-free or overall survival in children with newly diagnosed average-risk medulloblastoma treated with cisplatin based adjuvant chemotherapy: Report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:102-106
15. Gajjar A, Packer RJ, Foreman NK, Cohen K, Haas-Kogan D, Merchant TE; COG Brain Tumor Committee. Review Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research: Central Nervous System Tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:1022-1026. DOI: 10.1002/pbc.24427
16. Bartlett F., Kortmann R., Saran F., *Medulloblastoma, Clinical oncology*. 2013; 25: 36-45
17. Packer RJ., Cogen P., Vezina G., *Medulloblastoma: Clinical and biologic aspects*, *Neuro Oncol*. 1999; (3): 232-250
18. Kun LE, MacDonald S, Tarbell NJ. Tumors of the posterior fossa and the spinal canal. In: Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE. (editors) *Pediatric Radiation Oncology*. 5th edition. Wolters Kluwer/Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia. 2011. pp53-84
19. Kun LE, MacDonald S, Tarbell NJ. Supratentorial Brain Tumors In: Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE. (editors) *Pediatric Radiation Oncology*. 5th edition. Wolters Kluwer/Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia. 2011. pp 26-52

20. Rossi A., Caracciolo V., Russo G., Medulloblastoma: from molecular pathology to therapy, *Clinical Cancer Research*, Feb 2008. 14 (971)
21. McLaughlin MR, Gollin SM, Medulloblastoma and glioblastoma multiforme in a patient with Turcot syndrome, *Surgical Neurology* 1998. March 49 (3) 295-301
22. Roganovic J. Tumori mozga u djece. *Pedijatrija danas* 2009;5(1):32-42
23. Kleiheus P, Cavenee WK. WHO/IARC Classification of Tumours. (2000). Tumours of the nervous system. Pathology and Genetics. WHO/IARC Classification of Tumours, 3th edition. Volume 1. Lyon: IARC Press, 2000
24. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. WHO/IARC Classification of Tumours. 4rd Edition, Volume 1. Lyon: IARC Press, 2007
25. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee W.K. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* (2016) 131:803–820 DOI 10.1007/s00401-016-1545-1
26. Huse J, Holland E. Targeting brain cancer: advances in the molecular pathology of malignant glioma and medulloblastoma, *Nature Reviews Cancer*, 2010, vol 10, 319-331
27. Massimino M, Biassoni V, Gandola L, Garre ML, Gatta G, Giangaspero F, Poggi G, Rutkowski S. Childhood medulloblastoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 105 (2016) 35–51
28. Gajjar AJ, Robinson GW. Medulloblastoma- translating discoveries from the bench to the bedside. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2014;11:714-722
29. Eberhart C.G, Kepner J.L, Goldthwaite P.T, Kun L.E, Duffner P.K, Friedman H.S et al. Histopathologic Grading of Medulloblastomas A Pediatric Oncology Group Study. *Cancer* 2002; 94(2):552-60.
30. Von Hoff K, Hartmann W, Von Bueren A.O, Gerber N.U, Grotzer M.A, Pietsch T and Rutkowski S. Large cell/anaplastic medulloblastoma: Outcome according

- to myc status, histopathological and clinical risk factors. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54:369-376
31. Giangaspero F, Wellek S, Masuoka J, et al. Stratification of medulloblastoma on the basis of histopathological grading. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006;112:5-12
 32. Giangaspero F, Perilongo G, Fondelli MP, Brisigotti M, Carollo C, Burnelli R, et al. Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant with favorable prognosis. *J Neurosurg* 1999;91:971-7
 33. Brown HG, Kepner JL, Perlman EJ, Friedman HS, Strother DR, Duffner PK, et al. Large cell/anaplastic medulloblastomas- a Pediatric Oncology Group study. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:857-65
 34. Mahapatra M, Sinha A., Sharma M., Medulloblastoma A rare cerebellar tumour in children, *Child's Nerv Syst* (1998) 14:312–316
 35. Karkuzhali P., Deiveegan P., Melanotic medulloblastoma of cerebellum: a case report *Indian journal of pathology and microbiology* 2005 Apr;48(2):243-4
 36. Packer RJ, Vezina G. Management of and Prognosis with Medulloblastoma. *Therapy at a Crossroads Arch Neurol.* 2008; 65 (11) : 1419-1424 doi: 10.1001/archneur. 65.11.1419
 37. Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DT, Schlanstein M, Northcott PA, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations and clinical data of WNT, SHH, Group 3 and group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol.* 2012; 123: (4) 473-484
 38. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012;123 (4) 465-472
 39. Northcott, P. A. et al. Medulloblastomics: the end of the beginning. *Nat. Rev. Cancer.* 2012; 12, 818–834
 40. Ellison, D. W. et al. β -catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23:7951–7957

41. Clifford, S. C. et al. Wnt/Wingless pathway activation and chromosome 6 loss characterize a distinct molecular sub-group of medulloblastomas associated with a favorable prognosis. *Cell Cycle* 2006; 5: 2666–2670
42. Ellison, D. W. et al. Medulloblastoma: clinicopathological correlates of, SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups. *Acta Neuropathol.* 2011;121: 381–396
43. Robinson, G. et al. Novel mutations target distinct subgroups of medulloblastoma. *Nature* 2012; 488 : 43–48
44. Jones, D. T. et al. Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma. *Nature*.2012; 488 : 100–105
45. Pugh, T. J. et al. Medulloblastoma exome sequencing uncovers subtype-specific somatic mutations. *Nature*. 2012; 488:106–110
46. Thompson, M. C. et al. Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1924–1931
47. Massimino M, Antonelli M, Gandola L, Miceli R, Pollo B, Biassoni V, et al. Histological variants of medulloblastoma are the most powerful clinical prognostic indicators. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:210-216
48. Shih D, Northcott P, Remke M. et all, Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups, *Journal of clinical oncology*. 2014; 32 (9), p 886-896
49. Northcott, P. A., Korshunov, A., Pfister, S. M. & Taylor, M. D. The clinical implications of medulloblastoma subgroups. *Nat. Rev. Neurol.*2012; 8: 340–351
50. Kool, M. et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothed inhibition. *Cancer Cell*. 2014; 25:393–405
51. Rutkowski, S. Bode U, Deinlein F, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 978–986
52. Desouza R, Jones B., Lowis S. et all, Pediatric medulloblastoma- update on molecular classification driving targeted therapies. *Front Oncol.* 2014; 4: 176

53. Northcott, P. A. et al. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature*. 2012; 488: 49–56
54. Bloom HJG. Tumours of the Central Nervous System In: Voute PA, Barrett A, Bloom HJG, Lemerie J, Neidhardt MK.(editors). *Cancer in Children, Clinical Management, Second Revised and Enlarged Edition*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1986. pp 197- 222
55. Brasme JF, Chalumeau M, Doz F. Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study. *Eur Journal of Pediatrics*. 2012; 171 (1): 87-93
56. Parkes J, Hendricks M, Ssenyonga P, Mugamba J, Molyneux E, Schouten-van Meeteren A, et al. SIOP PODC Adapted Treatment Recommendations for Standard-Risk Medulloblastoma in Low and Middle Income Settings. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62(4):553-564 doi: 10.1002/pbc.25313
57. Partap S. Fisher PG. Update on new treatments and developments in childhood brain tumors. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19:670-674
58. Yazigi-Rivard L, Masserot C, Lachenaud J, Diebold-Pressac I, Aprahamian A, Avran D, Doz F. Childhood medulloblastoma. *Arch Pediatr*. 2008; 15(12):1794-804 doi:10.1016/j.arcped.2008.09.021.Epub 2008 Nov 7.
59. Nikitovic M, Bokun J, Paripovic L, Golubicic I, Grujicic D, Sopta J. Bone Metastases in Medulloblastoma- Single Institution Experience. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30(2):80-91 doi: 10.3109/08880018.2012.752888
60. Varan A, Sari N, Akalan N, et al. Extraneural metastasis in intracranial tumors in children: the experience of a single center. *J. Neurooncol*. 2006;79:187-190
61. Eran A, Ozturk A, Aygun N, Izbudak I. Medulloblastoma : Atypical CT and MRI findings in children. *Pediatr. Radiol*.2010; 40(7):1254-62 doi: 10.1007/s00247-009-1429-9. Epub 2010 Apr 13
62. Koeller, K.K.1, Rushing, E.J. From the archives of the AFIP: medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 23 2003; 6: 1613–1637.

63. Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Budach V et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT 91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(2):269-279
64. Dhall G., Medulloblastoma, *Journal of Child Neurology*. 2009; 24(11):1418-1430
65. Poretti A., Meoded A., Thierry A. et al Neuroimaging of Pediatric Posterior Fossa Tumors Including Review of the Literature. *Journal of magnetic resonance imaging*. 2012; 35:32–47
66. Solit D.B., Goldwein J W, Posterior fossa: Analysis of a popular technique for estimating the location in children with medulloblastoma *Radiology*. 1995;195 (3): 697-698
67. Packer RJ, Sutton LN, D'Angio G et al. Management of children with primitive neuroectodermal tumors of the posterior fossa/medulloblastoma. *Pediatr Neuroscience*. 1985; 12:272-282
68. Garcia Armengol R, Guillen Quesada A, Costa Clara JM. Medulloblastoma: infrequent honest in local recurrence. *Neurocirurgia (Astur)*.2011; 22(5): 453-456
69. Young RJ, Khakoo Y, Yhu S, Wolden S, De Braganca KC, Gilheenez SW, Dunkel IJ. Extranural metastases of medulloblastoma: desmoplastic variants may have prolonged survival. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(4):611-5. doi 10.1002/pbc.25354.Epub 2014 dec 11.
70. Mazloom A, Zangeneh AH, Paulino AC. Prognostic factors after extraneural metastasis of medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 78(1):72-8 doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1729.Epub 2010 Feb 3.
71. Buhning, U., Strayle-Batra, M., Freudenstein, D., Scheel-Walter, H.G., Küker, W. MRI features of primary: secondary and metastatic medulloblastoma.*Eur. Radiol*. 2002; 12 (6), 1342–1348.
72. Gajjar, A., Fouladi, M., Walter, A.W., Thompson, S.J., Reardon, D.A., Merchant, T.E., et al. Comparison of lumbar and shunt cerebrospinal fluid specimens

- for cytologic detection of leptomeningeal disease in pediatric patients with brain tumors. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17 (6), 1825–1828.
73. Chang, C.H., Housepian, E.M., Herbert Jr., C. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology.* 1969; 93 (6), 1351–1359.
 74. Laurent J., Chang C., Cohen M. , A Classification System for Primitive Neuroectodermal Tumors(Medulloblastoma) of the Posterior Fossa. *Cancer.*1985. 56: 7
 75. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, et al. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol.* 2000; 18:3004-3011
 76. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, et al. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children’s Cancer Group. *Neurosurgery.* 1996; 38: 265-271.
 77. Warmuth-Metz M, Blashofer S, Von Bueren AO, Von Hoff K, Bison B, Pohl F, et al. Recurrence in childhood medulloblastoma. *J Neurooncol.* 2011; 103:705-711 DOI 10.1007/s11060-010-0452-x
 78. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Jenkins A, et al. Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumors. *Eur J Pediatr.* 2012; 171: (1): 25-32
 79. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun EL, Merchant ET et al: Risk- adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St.Jude Medulloblastoma-96): long term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(10):813-20.
 80. Jenkin D, Al Shabanah M, Al Shail E, Gray A, Hassounah M, Khafaga Y et al. Prognostic factors for medulloblastoma. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 2000,47(3): 573-584
 81. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, Weston CL, Ellison D, Ironside J, Lucraft H, Gilbertson R, Tait DM, Walker DA, Pizer BL, Imeson J, Lashford LS; International Society of Paediatric Oncology; United Kingdom Children's Cancer

- Study Group. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/ United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. 2003; *J Clin Oncol* 21(8):1581-1591 DOI: 10.1200/JCO.2003.05.116
82. Von Hoff K, Rutkowski S: Medulloblastoma. *Current Treatment Options in Neurology* 2012; (14):416-26. DOI <https://doi.org/10.1007/s11940-012-0183-8>
 83. Packer, R.J., Rood, B.R., MacDonald, T.J. Medulloblastoma: present concepts of stratification into risk groups. *Pediatr. Neurosurg.* 2003; 39 (2), 60–67.
 84. Geyer JR, Zeltzer PM, Boyen JM, Rorke LB, Stanley P, Albright AL, et al. Survival of infants with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight drugs in one day: a report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* 1994; 12(8):1607-15
 85. Gajjar A, Finlay JL. The Management of Children and Adolescents With Medulloblastoma in Low and Middle Income Countries. *Pediatr. Blood Cancer* 2015; 62 (4): 549-50 doi: 10.1002/pbc.25371
 86. Nikitovic M, Golubicic I. Treatment options for childhood medulloblastoma. *Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia (Vojnosanit Pregl)* 2013; 70(8):773-777
 87. Papo I, Caruselli, G, Luong A. External ventricular drainage in the management of posterior fossa tumors in children and adolescents. *Neurosurgery.* 1982; 10: 13–15.
 88. Changzhen J, Xiyue W, Zhixiong Lin External drainage with an Ommaya reservoir for perioperative hydrocephalus in children with posterior fossa tumors, *Childs Nerv Syst.* 2013; 29:1293–1297
 89. E. Schijman, J. C. Peter H L. Rekate HL, Sgouros S, Wong TT. Management of hydrocephalus in posterior fossa tumors: how, what, when? *Childs Nerv Syst* (2004) 20:192–194
 90. Albright A.L., Sposto R., Holmes E., Zeltzer P.M., Finlay J.L., Wisoff J.H., et al. Correlation of neurosurgical subspecialization with outcomes in children with malignant brain tumors. *Neurosurgery.* 2000; 47 (4): 885–887.

91. Aguiar PH, Plese JP, Ciquini O, et al. Transient mutism following a posterior fossa approach to cerebellar tumors in children: a critical review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 1995; 11:306-310
92. Souweidane M,. The Evolving Role of Surgery in the Management of Pediatric Brain Tumors. *Journal of Child Neurology* 2009; 24(11) : 1366-74
93. Packer RJ, Macdonald T, Vezina G, Keating R, Santi M. Medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumors. In: Vinker PJ, Bruyn GW (editors). *Handbook of Clinical Neurology.*, 2012; 105:529-48
94. Robertson P.L., Muraszko K.M., Holmes E.J., Sposto R., Packer R.J., Gajjar A. et al. Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group. *J. Neurosurg.* 2006;105(6): 444–451.
95. Pitsika M, Tsitouras V. Cerebellar mutism A review, *J Neurosurg Pediatrics* 2013; 12:604–614.
96. Von Hoff K, Hinkes B, Gerber NU, et al. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91. *Eur J Cancer.* 2009;45(7):1209–17.
97. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol.* 1999;17(7):2127–36.
98. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(25):4202–8.
99. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk adapted craniospinal radiotherapy followed by high dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(10):813–20.

100. Geyer JR, Sposto R, Jennings M, et al. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2005;23 (30):7621–31.
101. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvet A, et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol.* 2005;6(8):573–80.
102. Grundy RG, Wilne SH, Robinson KJ, et al. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for treatment of brain tumours other than ependymoma in children under 3 years: results of the first UKCCSG/SIOP CNS 9204 trial. *Eur J Cancer.* 2010;46(1):120–33.
103. Gajjar A. High-dose chemotherapy for recurrent medulloblastoma: time for a reappraisal. *Cancer.* 2008; 112:1643-1645
104. Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, Ortega JA, Wilson CB, Wara W, Ertel IJ, Kramer S, Chang CH, Leikin SL, Denman Hammond G. The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg* 1990;72:572–582.
105. Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ, Lemerle J, Morris-Jones P. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: The first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer* 1990;26:464–469.
106. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, Lange B, Goldwein J, Nicholson HS, Mulne L, Boyett J, D'Angio G, Wechsler-Jentzsch K, Reaman G, Cohen BH, Bruce DA, Rorke LB, Molloy P, Ryan J, LaFond D, Evans AE, Schut L. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 1994;81:690–698.
107. Lannering B, Rutkowski S, doz F, et al. HIT-SIOP PNET 4 - A randomised multicentre study of hyperfractionated (HFRT) versus standard radiotherapy (STRT) in children with standard risk medulloblastoma. *Neuro-Oncol.* 2010; 6(12) :ii5 (abstr).

108. Merchant TE, Kun LE, Krasin MJ, et al. Multi-institution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8 Gy) and dose-intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(3):782–7.
109. Gandola L, Massimino M, Cefalo G, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(4):566–71.
110. Bloom HJ, Wallace EN, Henk JM. The treatment and prognosis of medulloblastoma in children. A study of 82 verified cases. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1969;105:43–62.
111. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, Massimino M, Reddingius R, Benesch M, Carrie C, Taylor R, Gandola L, Bjork-Eriksson T, Giralt J, Oldenburger F, Pietsch T, Figarella-Branger D, Robson K, Forni M, Clifford SC, Warmuth-Metz M, von Hoff K, Faldum A, Mosseri V, Kortmann R. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard risk medulloblastoma: Results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3187–3193.
112. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, Weston CL, Ellison D, Ironside J, Lucraft H, Gilbertson R, Tait DM, Saran F, Walker DA, Pizer BL, Lashford LS. Impact of radiotherapy parameters on outcome in the International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study of preradiotherapy chemotherapy for M0-M1 medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1184–1193.
113. Carrie C, Hoffstetter S, Gomez F, et al. Impact of targeting deviations on outcome in medulloblastoma: study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45 (2):435–9.
114. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, et al. Prospective randomized trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. *Med Pediatr Oncol.* 1995; 25:166-178.

115. Carrie C, Grill J, Figarella-Branger D, et al. Online quality control, hyperfractionated radiotherapy alone and reduced boost volume for standard risk medulloblastoma: long-term results of MSFOP 98. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1879–83.
116. Povović Vuković M. Savremeni terapijski aspekti lečenja meduloblastoma dečijeg uzrasta. Završni akademski specijalistički rad. Medicinski fakultet. Univerzitet u Beogradu. 2016.
117. Mileusnić D, Durbaba Mirjana. Radijaciona onkologija, Altanova, Beograd 2012; 17:329-344
118. ICRU Report 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. International Commission for Radiation Units and Measurements, Bethesda, 1993.
119. ICRU Report 62. Prescribing, Recording and reporting photon beam therapy. (supplement to ICRU report 50, ICRU News December 1999.
120. Berthelsen A., Dobbs J., Kjellen E., et al, What's new in target volume definition for radiologists in ICRU Report 71? How can the ICRU volume definitions be integrated in clinical practice?, *Cancer Imaging* 2007. 7 (1), 104-116
121. Mulhern RK, Palmer SL, Merchant TE, et al. Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5511–9.
122. Grill J, Renaux VK, Bulteau C, et al. Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to radiation doses and volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(1):137–45.
123. Duffner PK. Risk factors for cognitive decline in children treated for brain tumors. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14(2):106–15.
124. Butler RW, Sahler OJ, Askins MA, et al. Interventions to improve neuropsychological functioning in childhood cancer survivors. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(3):251–8.

125. Oyharcabal-Bourden V, Kalifa C, Gentet JC, et al. Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4726–34.
126. Frange P, Alapetite C, G Gaboriaud, et al. From childhood to adulthood: long-term outcome of medulloblastoma patients. The Institut Curie experience (1980–2000). *J Neurooncol.* 2009; 95(2):271–9.
127. Puget S, Boddaert N, Viguier D, et al. Injuries to inferior vermis and dentate nuclei predict poor neurological and neuropsychological outcome in children with malignant posterior fossa tumors. *Cancer.*2009;115(6):1338–47.
128. Ribic K, Rely C, Landolt MA, et al. Outcome of medulloblastoma in children: long-term complications and quality of life. *Neuropediatrics.* 2005;36(6):357–65.
129. Packer RJ, Boyett JM, Janss AJ, et al. Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: use and effect on tumor control. *J Clin Oncol.*2001;19(2):480–7.
130. Golubičić I. Pozni efekti radioterapije u lečenju malignih tumora dece i omladine. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.1991.
131. Packer RJ, Sutton LN, Goldwein JW et al, Improved survival with the use of adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma, *J Neurosurgery* 1991. 74:433-40
132. Campen C., Kranick S., Kasner S. et al, Cranial Irradiation Increases Risk of Stroke in Pediatric Brain Tumor Survivors. *Stroke.* Nov 2012; 43(11):3035-3040 doi: 10.1161/STROKEAHA.112.661561.Epub 2012 Sep 11.
133. Goldstein AM, Yuen J, Tucker MA. Second cancers after medulloblastoma: population-based results from the United States and Sweden. *Cancer CausesControl.* 1997;8(6):865–71.
134. Bowers D., Nathan P., Constone L. et al, Subsequent neoplasms of the CNS among survivors of childhood cancer, *Lancet Oncol.*2013;14: 321-28

135. Brodin P., Rosenschold P., Aznar M., Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma, *Acta Oncologica*. 2011; 50 (6): 806-16. doi: 10.3109/0284186X.2011.582514.
136. Olch AJ. Target volume definition. In: Olch AJ., PhD, FAAPM. *Pediatric Radiotherapy Planning and Treatment*. CRC Press Taylor and Francis Group. 2013. pp105-108
137. Rutkowski S. (Coordinating investigator) SIOPE Brain Tumour Committee PNET Working Group. An international prospective study on clinically standard-risk medulloblastoma in children older than 3 to 5 years with low-risk biological profile (PNET 5 MB-LR) or average-risk biological profile (PNET 5 MB-SR). SIOPE PNET 5 Medulloblastoma Final Version 11- 2014, Nov 17
138. Parker WA, Freeman CR. A simple technique for craniospinal radiotherapy in the supine position. *Radiother Oncol*. 2006; 78:217-222
139. Breen SL, Kehagioglou P, Usher C, Plowman PN. A comparison of conventional, conformal and intensity-modulated coplanar radiotherapy plans for posterior fossa treatment. *Br J Radiol*. 2004; 77:768-774
140. Juhnke BO, Mynarek M, Von Hoff K, Klagges S, Kortmann RD, Rutkowski S. for the HIT-MED study committee. HIT-MED Guidance for patients with newly diagnosed medulloblastoma, ependymoma, CNS embryonal tumour and pineoblastoma. HIT-MED Therapy Guidance Version 4.0 – 02 May 2017. Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf
141. Carrie C, Muracciole X, Gomez F, et al. Conformal radiotherapy reduced boost volume hyperfractionated radiotherapy and online quality control in standard- risk medulloblastoma without chemotherapy: results of the French M-SFOP 98 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63:711-716
142. Sharma DS, Gupta T, Jalali R, Master Z, Phurailatpam RD, Sarin R. High-precision radiotherapy for craniospinal irradiation: evaluation of three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiation therapy and

- helical Tomo Therapy. *Br J Radiol.* 2009 Dec; 82 (984): 1000-1009 doi: 10.1259/bjr/13776022
143. Golubičić I, Bokun J, Nikitović M. Kraniospinalna radioterapija u kombinovanom lečenju meduloblastoma dece i omladine, *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*, 2003; 131: 226-231
 144. Golubičić I, Bokun J, Janićijević M, Cvetković D, Nikitović M, Radošević-Jelić Lj. Medulloblastoma in children and young adults: treatment results and prognostic factors: single institution experience. *J BUON*. 2000; 5:11-16.
 145. Taylor ER. Current developments in radiotherapy for paediatric brain tumours. *European Journal of Paediatric Neurology* 2006; 10:167-175
 146. Mueller S, Chang S. Pediatric Brain Tumors: Current Treatment Strategies and Future Therapeutic Approaches. *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2009; 6: 570-586
 147. Packer RJ. Progress and challenges in childhood brain tumors. *Journal of Neuro-Oncology* 2005;75:239-242. DOI 10.1007/s11060-005-6745-9
 148. McManamy C.S, Pears J, Weston C.L, Hanzely Z, Ironside J.W, Taylor R.E, et al. Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas-defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior. *Brain Pathol.* 2007; 17(2):151-164
 149. Urbeuraga A, Navajas A, Burgos J, Pijoan JI. A review of clinical and histological features of Spanish paediatric medulloblastomas during the last 21 years. *Childs Nerv Syst* 2016; 22: 466-474 DOI 10.1007/s00381-005-0004-4
 150. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, Weston, CL, Walker, D. A, Ellison, D et al. Outcome of patients with metastatic (M2-M3) medulloblastoma treated with SIOP/ UKCCSG PNET 3 chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005; 41(5):727-34
 151. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 832-45 DOI: 10.1200/JCO.1999.17.3.832

152. Jakacki RI, Burger PC, Zhou T, Holmes EJ, Kocak M, Onar A, et al. Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy. A Children's Oncology Group Phase I/II Study J Clin Oncol 2012; 30(21):2648-2653. DOI 10.1200/JCO.2011.40.2792
153. Paulino A.C, Narayana A, Mohideen M.N, Jeswani S. Posterior fossa boost in medulloblastoma: An analysis of dose to surrounding structures using 3-dimensional (conformal) radiotherapy. Int.J.Radiation Oncology Biol.Physis. 2000; 46(2): pp.281-286
154. Gatta G, Zigon G, capocaccia R, Coebergh J.W, Desanders E, Kaatsch P.et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. Eur. J.Cancer. 2009; 45(6): 992-1005
155. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. N. Engl J Med. 1993; 328(24):1725-31
156. Rutkowski S, Gerber NU, Von Hoff K, Gnekow A, Bode U, Graf N, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. Neuro Oncol. 2009; 11(2):201-210
157. Garre M.L, Cama A, Milanaccio C, Gandola L, Massimino M, Dalloroso S. New concepts in the treatment of brain tumors in very young children. Expert Rev. Neurother. 2006; 6(4): 489-500
158. Inakoshi H, Kayamori R, Tsuchida E, Sakai K, Shibamoto Y, Wakushima H, Ogawa J, Kobayashi M, Obara T. Multivariate analysis of dissemination relapse of medulloblastoma and estimation of its time parameter for craniospinal irradiation. Radiat Med. 2003; 2:37-45
159. Bouffet E, Doz F, Demaille MC, Tron P, Roche H, Plantaz D, Thyss A, Stephan JL, Lejars O, Sariban E, Buclon M, Zucker JM, Brunat-Mentigny M, Bernard JL, Gentet JC. Improving survival in recurrent medulloblastoma: earlier detection, better treatment or still an impasse? Br J Cancer. 1998; 77:1321-1326

160. Sure U, Bertalanffy H, Isenmann S, Brandner S, Berghorn WJ, Seeger W, Aguzzi A. Secondary manifestation of medulloblastoma: metastases and local recurrences in 66 patients. *Acta Neurochir.*1995;136:117-126
161. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J.et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: Results of EURO CARE-5- A population-based study. *Lancet Oncol.*2014;15(1):35-47 DOI:10.1016/S1470-2045(13)70548-5
162. Paulino AC. Radiotherapeutic management of medulloblastoma. *Oncology.* 1997; 11:813-823.
163. Carrie C, Alapetite C, Mere P, Aimard L. Quality control of radiotherapeutic treatment of medulloblastoma in a multicentric study. The contribution of radiotherapy technique to tumour relapse. The French Medulloblastoma Group. *Radiother Oncol.* 1992; 24:77-81
164. Lee SW, Fraass BA, Marsh LH, Herbort K, Gebarski SS, et al. Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytoma: a quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:79-88
165. Merchant TE, Zhu Y, Thompson SJ, Sontag mr, Heideman RL, Kun LE. Preliminary results from a phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric patients with localised low-grade astrocytoma and ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52:325-32
166. Liu M, Carrie C, Parker W, et al. Comparison of computer-generated and customized blocks for whole brain fields used in the treatment of medulloblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:55-7
167. Jereb B, Reid A, Ahuja AK. Patterns of failure in patients with medulloblastoma. *Cancer.* 1982; 50:2941-2947.
168. Jereb B, Sundaresan N, Horten B, et al. Supratentorial recurrences in medulloblastoma. *Cancer.* 1981; 47:806-809.
169. Uozumi A, Yamaura A, Makino H, et al. A newly designed radiation port for medulloblastoma to prevent metastasis to the cribriform plate region. *Chids Nerv Syst.* 1990; 6:451-455.

170. Mirabell R, Bleher A, Huguenin P, Ries G, Kann R, Mirimanoff RO, Notter M, Nouet P, Bieri S, Thum P, Toussi H. Pediatric medulloblastoma. Radiation treatment technique and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37:523-529.
171. Hershatter BW, Halperin EC, Cox EB. Medulloblastoma: The Duke University Medical Centre experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986; 12:1771-1777.
172. Grabenbauer GG, Beck JD, Erhardt J, et al. Postoperative radiotherapy of medulloblastoma: Impact of radiation quality on treatment outcome. *Am J Clin Oncol.* 1996; 19:73-77.
173. Chojnacka M, Skowronska-Gardas A. Medulloblastoma in Childhood: Impact of radiation technique upon the outcome of treatment. *Pediatr Blood Cancer.* 2004; 42:155-160
174. Tomita T, McClone DG. Spontaneous seeding of medulloblastoma: Results of cerebrospinal fluid cytology and arachnoid biopsy from the cisterna magna. *Neurosurgery.* 1983; 12:265-267
175. Fukunaga.Johnson N, Lee JH, Sandler HM, et al. Patterns of failure following treatment for medulloblastoma: Is it necessary to treat the entire posterior fossa? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42:143-146.
176. Hua C, Bass JK, Khan R, Kun LE, Merchant TE. Hearing loss after radiotherapy for pediatric brain tumors: Effect of cochlear dose.
177. Fukunaga.Johnson N, Sandler HM, Marsh R, et al. The use of 3D conformal radiotherapy (3D CRT) to spare the cochlea in patients with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1998; 41:77-82
178. Rajan B, Ashley S, Gorman C, Jose CC, Horwich A, Bloom HJ. Intensity modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 51:880-914
179. Kortman R-D, Freeman CR, Taylor RE. Radiotherapy techniques. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, editors. *Brain and spinal tumors of childhood.* Arnold. 2004; p.188-212

SPISAK SKRAĆENICA

“8 in 1” - “8 lekova u jednom danu”

2D-RT - dvodimenzionalna radioterapija

3D-CRT - trodimenzionalna konformalna RT

CCG - **C**hildren’s **C**ancer **G**roup

CCNU - lomustine

CI - interval poverenja

CNS - **C**entral **N**ervous **S**ystem

CNS - centralni nervni system

CSF - cerebrospinalna tečnost

CT - kompjuterizovana tomografija

CTV - clinical target volume

DFS - preživljavanje bez znakova bolesti

DRR - digitalno rekonstruisane radiografije

DVH - histogram volumne doze

GPOH - **G**erman **S**ociety for **P**aediatric **O**ncology and **H**ematology

GTV - gross tumor volume

HART - hiperfrakcionirana akcelerirana radioterapija

ICRU - **I**nternational **C**ommission on **R**adiation **U**nits and **M**eamurments

IM - internal margin-unutrašnja margina

IMRT - intenzitetom modulirana radioterapija

ITV - internal target volume

IV - irradiated volume

M0 - nema prisutnih metastaza

M1 - postoje mikroskopske metastaze u likvoru

M2 - postoje makroskopske metastaze subarahnoidalnom prostoru

M3 - postoje makroskopske metastaze u spinalnom subarahnoidalnom prostoru

MBEN - meduloblastom sa ekstenzivnom nodularnošću

MLC - multilamelarni kolimator

MR - magnetna rezonanca

MRS - magnetna spektroskopija

NSE - neuron-specifična enolaza
OAR - organs et risk-rizični organi
OS - ukupno preživljavanje
PBRT - radioterapija visokoenergetskim protonima
PDD - procentna dubinska doza
PET - pozitron emisijska tomografija
PNET - primitivni neuroektodermalni tumor
POG - North American Pediatric Oncology Group
PRV - planning organ et risk volume
PTV - planning target volume
RT - radioterapija
SFOP - French Society of Paediatric Oncology
SHH - sonic hedgehog
SIOP - International Society of Pediatric Oncology
SM - set up margina
TV - treatment volume
WHO - svetska zdravstvena organizacija
WNT - wingless i integrated

BIOGRAFIJA

Doktor Jelena Bokun rođena je u Beogradu 13.01.1966.godine. Osnovnu i srednju školu završila je u Kraljevu.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 1984.godine, a diplomirala 1990.godine sa prosečnom ocenom 8,68. Obavezan lekarski staž je obavila u Beogradu i državni ispit položila 1991. godine.

Od januara 1992. godine počinje svoj rad u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije na Odeljenju pedijatrijske onkologije.

Poslediplomske studije iz oblasti onkologije kao kandidat Instituta završila je 1997. godine odbranom magistarke teze iz oblasti neuroonkologije pod nazivom: „Faktori prognoze primitivnih neuroektodermalnih tumora zadnje lobanjske jame kod dece i omladine”, mentor je bila Prof. dr Ivana Golubičić.

U periodu od 1994. do 1999. Završila je specijalizaciju iz radiologije. Vraća se na Odeljenje pedijatrijske onkologije gde započinje svoj specijalistički rad i kliničku praksu u oblasti pedijatrijske radioterapije i onkologije.

Od 2000.godine je Šef odseka Dnevne bolnice pedijatrijske onkologije, potom od 2007. godine nastavlja rad na mestu Načelnika odeljenja Dnevne bolnice pedijatrijske onkologije. Od 2016. godine raspoređena je na mesto Šefa odseka pedijatrijske radioterapije u Dnevnoj bolnici Klinike za radiološku onkologiju.

S obzirom na specifičnost posla u više navrata školovana u inostranstvu za potrebe pedijatrijske onkologije i radioterapije.

Završila je školu i postala član vodećeg Međunarodnog udruženja pedijatrijske onkologije - SIOP.

U okviru školovanja medicinskog kadra u saradnji srpske i francuske vlade obavila je studijski boravak u Lionu, u francuskom onkološkom centru Léon Bérard 2005 godine.

U okviru projekta uvođenja ortovoltazne radioterapije na Službi radioterapije Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije obavila je jednomesečno školovanje na Službi radijacione onkologije u Institutu za onkologiju Ljubljana, Slovenija.

Pod pokroviteljstvom Fondacije princeze Katarine Karađorđević obavila je edukativni program iz oblasti pedijatrijske radioterapije i onkologije kao posmatrač u MD Anderson Cancer Center, Huston, Texas, USA.

U organizaciji Američko-Austrijske fondacije pohađala je edukativni seminar u Salzburgu.

U dva navrata je obavila studijski boravak u onkološkim centrima u Italiji radi edukacije za tehniku ozračivanja celog tela (TBI).

U više navrata pohađala je školovanja u okviru Evropskog udruženja radijacionih onkologa (ESTRO) i Udruženja pedijatrijske radijacione onkologije (PROS).

Autor je i koautor brojnih radova publikovanih u domaćim i stranim stručnim časopisima, stručnim knjigama i publikacijama čime je stekla i naziv primarijusa 2011.godine.

Član je Srpskog lekarskog društva i međunarodnih udruženja iz oblasti pedijatrijske onkologije i radioterapije.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a: Jelena Bokun

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Procena efekata lečenja meduloblastoma kod dece I omladine trodimenzionalnom konformalnom radioterapijom

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 21.02.2018.

Bokun Jelena

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Jelena Bokun

Broj upisa doktorat prema ranijim propisima

Studijski program _____

Naslov rada Procena efekata lečenja meduloblastoma kod dece i omladine
trodimenzionalnom konformalnom radioterapijom

Mentor : Doc. Dr Marina Nikitović

Potpisani Bokun Jelena

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 21.02.2018.

Bokun Jelena

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Procena efekata lečenja meduloblastoma kod dece i omladine trodimenzionalnom konformalnom radioterapijom

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 21.02.2018.

Bokun Jelena

1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.