

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 15.03.2018. godine, broj 5940/15/JB, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Procena efekata lečenja meduloblastoma kod dece i omladine trodimenzionalnom konformalnom radioterapijom“**

kandidata dr Jelene Bokun, zaposlene u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Marina Nikitović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof.dr Danica Grujičić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Tatjana Pekmezović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof.dr Dragana Vujić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
4. Doc.dr Emilija Manojlović Gačić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
5. N.Sav. dr Nikola Tanić, Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković“

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija Dr Jelene Bokun napisana je na ukupno 159 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 19 tabela, 29 grafikona i 31 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji, zahvalnicu, spisak skraćenica korišćenih u tekstu i biografiju kandidata.

U **uvodu** su opisani epidemiološki podaci i etiologija, patohistologija i molekularna patologija meduloblastoma. Detaljno je objašnjena nova klasifikacija centralnog nervnog sistema Svetske zdravstvene organizacije i patohistološki podtipovi meduloblastoma. S obzirom da je koncept savremenog lečenja zasnovan na molekularnoj patologiji detaljno su opisane molekularne grupe meduloblastoma. Zatim su objašnjeni klinička slika i dijagnostika meduloblastoma. Savremeni principi lečenja u skladu sa važećim preporukama zasnovani su na neophodnoj dijagnostici što je u uvodu objašnjeno. S obzirom da je savremeno lečenje zasnovano na prognostičkim parametrima u uvodu su opisani klinički parametri kao faktori prognoze i objašnjena Changova klasifikacija. Opisani su principi savremenog multidisciplinarnog lečenja meduloblastoma: hirurgija, hemioterapija i radioterapija. Zatim su posebno detaljno opisani principi nove tehnike, trodimenzionalne konformalne radioterapije na osnovu koje je razvijena tehnika trodimenzionalne konformalne kraniospinalne radioterapije. Na kraju uvoda bilo je reči o toksičnosti zračne terapije o kojoj se sve više govori i koja predstavlja posebnu oblast istraživačkog rada.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od analize kliničkih parametara lečenja meduloblastoma, tehničkih i fizičkih parametara trodimenzionalne konformalne kraniospinalne radioterapije. Prvi cilj čine tri segmenta: analiza ishoda lečenja ispitivanih pacijenata sa meduloblastomom i analiza nezavisnih prognostičkih faktora ukupnog preživljavanja i preživljavanja bez znakova bolesti. Drugi cilj je bio analiza problema delineacije volumena od interesa, kritičnog mesta kribriiformne ploče, kraniospinalnog i spino-spinalnog prelaza i delineacija rizičnih organa. Treći cilj je bio analiza dozimetrijskih parametara terapijskog plana i ispitivanje prediktivne vrednosti dozimetrijskih parametara terapijskog plana.

U poglavlju **materijal i metode** navedeno je da se radi o istraživanju koje je obuhvatilo grupu od 87 dece sa meduloblastomom koji su lečeni radioterapijom hemioterapijom u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u periodu od januara 2000. do decembra 2013.godine.

Hirurško lečenje je sprovedeno u Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu, histopatološka dijagnostika urađena je u Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. U drugom delu poglavlja detaljno su objašnjeni principi tehnike bez obzira da li se radi o dvodimenzionalnoj ili trodimenzionalnoj kraniospinalnoj radioterapiji.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 179 reference.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

U analizu je uključeno 87 bolesnika sa meduloblastomom koji su multidisciplinarno lečeni hirurģijom, radioterapijom i hemioterapijom. Srednji uzrast bio je 8,3 godine (rang 2,5-17,3). Kada smo bolesnike podelili u dve grupe prema uzrastu mlađe i starije od pet godina, 19 (21,8%) je bilo starije od pet godina, a 68 (78,2%) je bilo mlađe od pet godina. 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.

Klasični meduloblastom imalo je 61 (70,1%), nodularni/dezmoplastični 23 (26,4%), a krupnoćelijski/anaplastični 3 (3,4%) bolesnika.  $\chi^2$  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. Klasični meduloblastom je bio najčešći i dijagnostikovao je kod 75% dece starije od pet godina. ( $\chi^2=9,765$ ,  $p=0,008$ )

U odnosu na metastatski stadijum bolesti 62 (71,3%) su bili M0, 12 (13,8%) M1, a 13 (14,9%) M2 i/ili M3. 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%). 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. Nije potvrđena statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na tip radioterapije ( $p=0.531$ ) 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. 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. 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;  $p<0,001$ )

Hemioterapijom je lečeno 78 (89,7%), neoadjuvantnom 11 (13%), konkomitantnom 9 (10%) i adjuvantnom najveći broj bolesnika 73 (83,9%).  $\chi^2$  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. ( $p=0.078$ ). 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 ( $p=0.011$ ). 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;  $p=0,015$ )

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. 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 razvile su se kod jednog 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%. 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% . 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% . 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)

Analizirali smo rezultate lečenja u odnosu na uzrast. Bolesnike smo podelili u dve grupe. Prvu grupu je činilo 19 bolesnika mladih od pet godina, a drugu grupu 68 bolesnika starijih od pet godina. 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, ali ova razlika nije statistički značajna ( $p=0,204$ )

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 preživljavanja za ove tri grupe bolesnika, u odnosu na patohistološki podtip postoji visoko statistički značajna razlika u preživljavanju. 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. Postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju u odnosu na patohistološki podtip ( $p<0,001$ )

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. Najlošije preživljavanje je u grupi bolesnika kod kojih je učinjena maksimalna redukcija tumora. ( $p=0,021$ ).

Analizirali smo rezultate lečenja u odnosu na tip radioterapije. Bolesnike smo podelili u dve grupe. Prvu grupu je činilo 50 bolesnika koji su lečeni dvodimenzionalnom (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. ( $p=0.862$ ),

### C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Meduloblastom je najčešći maligni tumor mozga dečijeg doba i čini oko 20% svih tumora mozga kod dece. Meduloblastom se javlja kod dece svih uzrasta, najčešće u prvoj dekadi života znatno ređe, oko 20%, kod mlađih od 2 godine. Prvi pik incidence je između treće i četvrte godine, drugi između osme i devete godine starosti. 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. 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. Prema podacima iz literature u odnosu na pol postoji blaga predominacija muškog pola i odnos između obolelih dečaka i devojčica je 1,3:1. U našoj ispitivanoj grupi odnos muškog u odnosu na ženski pol iznosio je 1,56:1.

Standardno lečenje je multidisciplinarno, hirurģijom, kraniospinalnom radioterapijom i hemioterapijom. Packer i saradnici više puta su objavili razloge zbog kojih su povećane stope preživljavanja. Pored napretka u tretmanu bolesnika u postoperativnom periodu, agresivnijoj hirurģiji, 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. Naš zaključak je da je mali broj bolesnika sa meduloblastomom dijagnostikovao posle dužeg vremena od pojave simptoma bolesti, kao i da je najveći broj bolesnika dijagnostikovao u lokalizovanom stadijumu bolesti (M0). Naš zaključak je da je duže trajanje simptoma odnosno kasnije postavljena dijagnoza u korelaciji sa većim brojem bolesnika dijagnostikovanih u višem stadijumu bolesti.

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. Dezmoplastični/nodularni meduloblastom ima najbolju prognozu. U našoj ispitivanoj grupi 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.

Savremeni pristup u lečenju meduloblastoma rezultirao je značajnim poboljšanjem stopa preživljavanja tako da petogodišnje ukupno preživljavanje iznosi 70% i više. 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. 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. Gatta i saradnici smatraju da standardno lečenje bolesnika starijih od tri godine hirurškom resekcijom, kraniospinalnom radioterapijom i hemiterapijom omogućava ukupno preživljavanje od 70-75%. U našem istraživanju trogodišnje ukupno preživljavanje iznosilo je 76,4%, petogodišnje ukupno preživljavanje iznosilo je 66,2%, a desetogodišnje ukupno preživljavanje iznosilo je 59,2%. 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%.

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 hirurške intervencije, i prisustvo leptomeningealne diseminacije.

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). 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%. 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%. 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%. 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%. 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). 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.

Hirurška resekcija meduloblastoma je fundamentalni deo lečenja. Maksimalna hirurška resekcija predstavlja osnov savremenog lečenja. 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. Španska grupa (Urberuaga i saradnici) objavili su da je u njihovoj ispitivanoj grupi bolesnika sa meduloblastomom 68% imalo totalnu, a 32% subtotalnu resekciju tumora. 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. 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. 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.

Imajući u vidu činjenicu da meduloblastom pripada grupi radiosenzitivnih tumora dobro je poznato da radioterapija uz hirurško 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 obezbeđenje 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.

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

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

Jelena Bokun, Danica Grujičić, Milica Skender Gazibara, Lejla Paripović, Tatjana Pekmezović, Darija Kisić Tepavčević, Vesna Ilić, Savo Raičević, Dragana Stanić, Ivana Misković, Milan Sarić, Marina Nikitović. **Management and Treatment of Children with medulloblastoma in Serbia, a Middle-Income Country.** JBUON 2018; vol 23, no 4 issue

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „**Procena efekata lečenja meduloblastoma kod dece i omladine trodimenzionalnom konformalnom radioterapijom**” Dr Jelene Bokun značajna je i aktuelna i u potpunosti predstavlja originalni naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na lečenje dece i omladine sa meduloblastomom. Trodimenzionalnom konformalnom radioterapijom nisu lečeni deca i omladina u Srbiji do 2006. godine. Uvođenjem nove tehnike zračenja u Institut za onkologiju i radiologiju Srbije prvi put se stiču nova iskustva i dobijaju podaci o efektu lečenja na populaciji dece i omladine u našoj zemlji. U navedenom periodu do 2013. godine sakupljen je značajan broj pacijenata kod kojih je primenjena trodimenzionalna konformalna kraniospinalna radioterapija čijom analizom se mogu dobiti podaci o primeni

tehnike u našoj sredini i uporediti sa podacima objavljenim od strane referentnih svetskih centara. Podaci dobijeni ovim istraživanjem predstavljajuće analizu dosadašnje primene trodimenzionalne konformalne radioterapije. Dobijeni rezultati istraživanja će se u budućnosti koristiti za poređenje sa novim naprednijim tehnikama zračne terapije koje će se u našoj ustanovi i u našoj zemlji primenjivati. Očekuje se da ova doktorska disertacija doprinese boljem lečenju dece i omladine sa meduloblastomom i bude osnova za dalja istraživanja u oblasti radioterapije i neuroonkologije.

Ova doktorska disertacija je uradjena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju Dr Jelene Bokun i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 27.04.2018.

Članovi komisije:

Prof. dr Danica Grujičić

---

Prof. Dr Tatjana Pekmezovic

---

Prof. dr Dragana Vujić

---

Doc. dr Emilija Manojlović Gačić

---

N.Sav dr Nikola Tanić

---

Mentor:

Prof.dr Marina Nikitović

---

