

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dragana R. Stanić

**ZNAČAJ KLINIČKIH, PATOHISTOLOŠKIH I
RADIOTERAPIJSKIH PARAMETARA ZA PROGNOZU
TUMORA MOZGA KOD DECE**

doktorska disertacija

Beograd, 2022.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Dragana R. Stanić

**THE SIGNIFICANCE OF CLINICAL, HISTOPATHOLOGICAL
AND RADIOTHERAPEUTIC PARAMETERS FOR THE
PROGNOSIS OF BRAIN TUMORS IN CHILDREN**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2022

MENTOR:

Prof. Dr Marina Nikitović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univeziteta 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 Ljiljana Mijatović, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu

Datum odbrane:

Na početku želim da se zahvalim

Mentoru, Prof.dr Marini Nikitović, na stručnoj podršci i neumornoj motivaciji koju mi je pružala tokom izrade doktorske disertacije, kao i na bezrezervnoj pomoći kad god mi je bila potrebna, bez koje sve ovo ne bi bilo moguće,

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

Prof.dr Danici Grujčić na izuzetnoj pomoći i posvećenosti u radu sa pedijatrijskim pacijentima, kao i na istrajnosti u prenošenju znanja mladim kolegama, koja stoji kao uzor budućim generacijama,

Prof. dr Tatjani Pekmezović na dragocenoj pomoći prilikom statističke obrade podataka, beskrajnom strpljenju, posvećenosti i nezamenljivim savetima, uz koje sam mnogo naučila,

Prof.dr Ljiljani Mijatović na pomoći i pozitivnoj oceni doktorske disertacije.

Dipl. fizičaru Borku Nidžoviću na stručnoj pomoći u oblasti radioterapijske fizike.

Mojim dragim kolegama i kolegamicama radijacionim onkolozima, pedijatrima, fizičarima, radioterapijskim tehničarima, medicinskim sestrama, psiholozima i svim zaposlenim u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije gde zajedno s ljubavlju radimo sa decom, delimo dobro i zlo i radujemo se svakom zajedničkom uspehu.

Mojoj majci i ocu.

ZNAČAJ KLINIČKIH, PATOHISTOLOŠKIH I RADIOTERAPIJSKIH PARAMETARA ZA PROGNOZU TUMORA MOZGA KOD DECE

Sažetak

Cilj: Ova studija je imala za cilj da evaluiru karakteristike dece sa primarnim tumorima mozga, efikasnost modaliteta lečenja i da otkrije faktore povezane sa ishodom.

Metode: Načinjena je detaljna analiza serije od 173 pedijatrijska pacijenta lečena u referentnoj ustanovi, Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, u periodu od 2007. do 2016. godine, na osnovu njihovih kliničkih, patohistoloških, terapijskih i podataka sa kontrolnih pregleda.

Rezultati: Srednje vreme preživljavanja dece iznosilo je 94,5 meseci. Kumulativne verovatnoće preživljavanja od 2, 5 i 10 godina iznosile su 68,8%, 59,4% i 52,8%, respektivno. Pacijenti sa supratentorijalnim tumorima imali su duže preživljavanje od pacijenata sa infratentorijalnim i tumorima u oba kompartmenta. Deca sa nepoznatom patohistološkom formom i gliomima visokog gradusa imala su kraći život od dece sa embrionalnim tumorima, ependimomima i gliomima niskog gradusa. Preživljavanje dece koja su podvrgnuta totalnoj resekciji bilo je značajno duže od dece kod koje je postignut manji stepen resekcije. Pacijenti bez bolesti po prijemu u naš Institut živeli su duže od pacijenata sa lokalnom rezidualnom bolešću i pacijenata sa diseminovanom bolešću. Univarijantnom analizom, faktori koji su predviđali loš ishod bili su prezentacija bolesti sa hormonskim abnormalnostima, lokalizacija tumora, NFS i proširenost bolesti, dok su faktori koji su predviđali bolji ishod bili uzrast, prezentacija bolesti sa neurološkim deficitom i opseg resekcije. Multivarijantnom analizom, proširenost bolesti je ostala jedini jak faktor rizika za preživljavanje.

Zaključak: Deca sa tumorima mozga imaju šansu za dugogodišnjim preživljavanjem. Uz rad obučenog i posvećenog multidisciplinarnog tima, mogu se postići adekvatni rezultati u lečenju ove dece.

Ključne reči: tumori mozga, tretman, deca, pedijatrijski

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Radiologija i nuklearna medicina

UDK br:

THE SIGNIFICANCE OF CLINICAL, HISTOPATHOLOGICAL AND RADIOTHERAPEUTIC PARAMETERS FOR THE PROGNOSIS OF BRAIN TUMORS IN CHILDREN

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate the characteristics of children with primary brain tumors, the effectiveness of treatment modalities, and to detect factors related to the outcome.

Methods: A detailed analysis was performed on a series of 173 pediatric patients treated in a referral institution, Institute of Oncology and Radiology of Serbia, between 2007 and 2016, based on their clinical, histological, treatment, and follow-up data.

Results: Mean survival time of all children was 94.5 months. 2-, 5- and 10-year overall survival probabilities were 68.8%, 59.4%, and 52.8%, respectively. Patients with supratentorial tumors had longer survival than patients with infratentorial and patients with tumors in both compartments. Children with the unknown histopathology and high-grade glioma had a shorter life than embryonal tumors, ependymoma, and low-grade glioma. Survival of children who underwent gross total resection was significantly longer than the children in whom lesser degrees of resection were achieved. Patients with no evidence of disease upon admission to our Institute lived longer than patients with local residual disease and patients with disseminated disease. By the univariate analysis, factors predicting poor outcome in our series were the presentation of disease with hormonal abnormalities, tumor location, NFS and the extent of the disease, while the factors predicting a better outcome were age, presentation of the disease with neurological deficit, and type of resection. By the multivariate analysis, the extent of the disease remained as the only strong adverse risk factor for survival.

Conclusions: Children with brain tumors have a chance for long-term survival. With a trained and dedicated multidisciplinary team, adequate outcomes can be achieved.

Key words: brain tumors, treatment, children, pediatric

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Radiology and Nuclear Medicine

UDC No:

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA TUMORA MOZGA DECE.....	1
1.2. KLINIČKA SLIKA TUMORA MOZGA DECE.....	2
1.3. DIJAGNOSTIKA TUMORA MOZGA DECE.....	4
1.4. PATOHISTOLOGIJA TUMORA MOZGA DECE	7
1.5. LEČENJE TUMORA MOZGA DECE.....	12
1.5.1. HIRURGIJA.....	13
1.5.2. RADIOTERAPIJA.....	15
1.5.2.1. Trodimenzionalna konformalna radioterapija – 3D CRT.....	16
1.5.2.2. Intenzitetom modulirana radioterapija - IMRT.....	24
1.5.2.3. Volumetrijski modulirana lučna terapija – VMAT.....	24
1.5.2.4. Kraniospinalna radioterapija.....	25
1.5.2.5. Dozimetrijske karakteristike radioterapijskog plana.....	28
1.5.2.6. Pedijatrijska radijaciona onkologija.....	30
1.5.3. HEMIOTERAPIJA.....	31
1.6. NEŽELJENI EFEKTI LEČENJA TUMORA MOZGA DECE	32
1.6.1. NEŽELJENI EFEKTI HIRURGIJE.....	33
1.6.2. TOKSIČNOST I NEŽELJENI EFEKTI RADIOTERAPIJE.....	33
1.6.3. TOKSIČNOST I NEŽELJENI EFEKTI HEMIOTERAPIJE.....	35
1.7. PROGNOZA TUMORA MOZGA DECE	36
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	37
3. MATERIJAL I METODE.....	38
3.1. PACIJENTI.....	38
3.2. KLINIČKI PARAMETRI.....	39
3.3. RADIOTERAPIJSKI PARAMETRI.....	41
3.4. STATISTIČKA ANALIZA.....	44

4. REZULTATI.....	45
4.1. KLINIČKI PARAMETRI.....	45
4.2. RADIOTERAPIJSKI PARAMETRI.....	51
4.3. ISHOD LEČENJA.....	60
5. DISKUSIJA.....	74
6. ZAKLJUČCI.....	85
7. LITERATURA.....	87

1. UVOD

1.1. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA TUMORA MOZGA DECE

Primarni tumori centralnog nervnog sistema (CNS) predstavljaju heterogenu grupu neoplazmi i mogu se pojaviti u bilo kom uzrastu. Ovi maligniteti čine 20 - 25% svih tumora dečijeg uzrasta, što ih čini najčešćim solidnim tumorima dece [1]. Njihova stopa incidencije varira između različitih regiona i zemalja. U Evropi iznosi 2,99, dok u Sjedinjenim Američkim Državama iznosi 6,06 na 100.000 pedijatrijske populacije [2,3]. Incidencija dečijih tumora mozga nije u porastu, već je, prema izveštajima, došlo do merljivog porasta u otkrivanju tumora mozga u detinjstvu, koje je povezano sa napretkom, kao i dostupnošću imidžing tehnologije. Takođe, prijavljeno je da je učestalost tumora mozga nešto veća u razvijenom svijetu. Uz savremeni tretman, pedijatrijski pacijenti sa tumorima mozga imaju poboljšani ishod. Oko 70% dece sa tumorima CNS-a će preživeti [4, 5]. Ipak, tumori mozga i dalje ostaju najčešći uzrok mortaliteta dece obolele od malignih bolesti.

Malo se zna o patogenezi većine tumora mozga kod dece. Većina ovih tumora je potpuno sporadična i nema poznat uzrok. Postoje genetički sindromi koji mogu predisponirati pacijente za razvoj tumora mozga, kao što su neurofibromatoza tip 1, tuberozna skleroza, Li-Fraumeni sindrom i druga ređa nasledna stanja, kao što su Gorlin-ov sindrom ili Turcot-ov sindrom. Nedavni podaci pokazuju da se više od 8% kancera u detinjstvu i adolescenciji javlja u kontekstu sindroma porodične predispozicije i verovatno je da će se taj broj povećavati kako istraživanja budu napredovala [6].

Neurofibromatoza tip 1 (NF-1), ranije poznata kao von Recklinghausen-ova bolest, predstavlja jedan od najčešćih genetičkih sindroma u svetu. Ima autozomno-dominantni obrazac nasleđivanja i uključuje mutaciju gena neurofibromina na hromozomu 17. Kliničke karakteristike NF-1 uključuju *café au lait* mrlje (francuski, mrlje boje bele kafe), Lisch-ove čvorove (hamartome irisa), neurofibrome, aksilarne pege i abnormalnosti kostiju [7]. Tokom svog života, otprilike 15% pacijenata sa NF-1 će razviti glijalni tumor optičkog puta [8]. To su tipično nisko-gradusni gliomi koji zahtevaju pažljivo praćenje. Najvažnija metoda praćenja ovih pacijenata je merenje vidnog polja i oštine vida. Do 10% ovih tumora će postati simptomatski, ali obično imaju benigniji tok i mogu čak i spontano regresirati [9]. Opcije lečenja trebale bi imati za cilj poštedu neurokognitivne funkcije. Ovi pacijenti takođe imaju povećanu rizik od razvoja sekundarnih maligniteta, kao i vaskulopatija izazvanih zračenjem, kao što je moya-moya sindrom [10] Osim glioma optičkog puta, pacijenti sa NF-1 imaju povećanu šansu za razvoj drugih tumora u celom CNS-u.

Sindromi porodične predispozicije za kancer su definisani germinativnim mutacijama u specifičnim genima koji normalno funkcionišu kako bi nas zaštitili od razvoja kancera. Sada postoje desetine poznatih naslednih mutacija koje mogu povećati rizik od kancera kod potomaka koji nose taj specifični gen. Li-Fraumeni sindrom (LFS) je prototip sindroma porodične predispozicije za kancer. Genetika LFS-a uključuje mutacije u TP53 tumor supresorskom genu na hromozomu 17 [11]. Normalno, ovaj gen deluje tako što kodira protein za popravku dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) nazvan p53, koji funkcioniše kao supresor tumora. Ova p53 mutacija će dovesti do veće incidencije razvoja solidnih tumora kod članova porodice (sarkom, adrenokortikokarcinom), kancer kod mlađih osoba (leukemija, rak dojke) i tumora mozga (posebno karcinoma horoidnog pleksusa). Gen za retinoblastom Rb-1 bio je prvi identifikovan tumor supresorski gen, a razvoj bilateralnog retinoblastoma kod pojedinca često je povezan sa germinativnom mutacijom u Rb-1. Ovi pacijenti su

takođe izloženi riziku od tumora u pinealnom predelu sa sličnom histologijom (tzv. "trilateralni" retinoblastom) [12].

Tuberozna skleroza (TS) je autozomno dominantni bolest povezana sa 2 gena, TSC1 (hromozom 9) i TSC2 (hromozom 16). Pacijenti mogu razviti široko rasprostranjene hamartomatozne lezije, koje dovode do problema na više organa. Kognitivno kašnjenje i epileptički napadi su česti, a veruje se da preko 90% pacijenata pokazuje neki oblik zahvaćenosti CNS-a. Neuroimidžing može otkriti "tubere" u mozgu, koji generalno ne zahtevaju biopsiju, niti je potreban njihov tretman. Deca sa TS su izložena značajnom riziku od razvoja tumora mozga tipa nisko-gradusnog glioma koji se zove subependimalni gigantocelularni astroцитom. TS takođe povećava rizik za razvoj drugih tumora mozga, kao što su maligni gliomi [13].

Gorlinov sindrom, takođe poznat kao sindrom nevusa bazalnih ćelija, rezultat je poznate mutacije u PTCH1 genu. Pacijenti sa Gorlin-ovim sindromom su pod visokim rizikom za razvoj meduloblastoma. Ovi pacijenti su vrlo osetljivi na efekte zračenja, bilo je dramatičnih izveštaja o ekstenzivnim tumorima bazalnih ćelija koji se razvijaju u zračnom volumenu kod pacijenata sa nedijagnostikovanim Gorlin-ovim sindromom [14].

Pacijenti sa Turcot-ovim sindromom imaju povećan rizik od razvoja tumora na mozgu i kancera debelog creva. Ovi pacijenti su pod povećanim rizikom za razvoj malignih glioma i meduloblastoma [15]. Ovo je zbog mutacije u jednom od "mis-match" gena ili APC gena na hromozomu 5.

Osim naslednih sindroma, jedini drugi jednoglasno prihvaćeni faktor rizika iz okoline za koji se pokazalo da povećava rizik od razvoja tumora mozga je izlaganje zračenju. Deca kod kojih je sprovedena zračna terapija glave kao deo prethodnog lečenja drugih malignih bolesti takođe su pod povećanim rizikom od razvoja novih tumora mozga [16]. Iako se meningiomi i maligni gliomi mogu spontano javiti u opštoj populaciji, poznato je i da nastaju kao sekundarni tumori unutar zračnog volumena. Važno je prepoznati da se sekundarni tumori mogu pojaviti mnogo godina, ili čak decenija, nakon početnog izlaganja zračenju, te bi trebalo pri pojavi prvih simptoma načiniti imidžing mozga kod pacijenata sa ovakvom anamnezom.

1.2. KLINIČKA SLIKA TUMORA MOZGA DECE

Simptomi i znaci bolesti koji se mogu javiti kod deteta sa tumorom mozga variraju u zavisnosti od veličine i lokalizacije, kao i brzine rasta tumora.

Jedan deo tegoba nastaje kao posledica povišenog intrakranijalnog pritiska (IKP). Unutar lobanje najveći deo prostora zauzima mozak, a pored njega prisutna je cerebrospinalna tečnost ili likvor, koja obavija mozak i nalazi se u moždanim komorama, kao i krv, koja se normalno nalazi u krvnim sudovima. Stoga, kako se tumori mozga razvijaju i šire, oni izazivaju dodatan pritisak u ovom zatvorenom prostoru, svojom veličinom ili blokadom puteva protoka cerebrospinalne tečnosti, kada se ova tečnost nagomilava ispred mesta prepreke, što se naziva opstruktivni hidrocefalus. Sa toliko kritičnih struktura zatvorenih unutar kranijuma, čak i „najbenigniji“ tumor CNS-a ponekad može biti odgovoran za simptome opasne po život. Simptomi povišenog IKP mogu biti: glavobolja, mučnina i povraćanje (uglavnom ujutru - kada dete leži preko noći, opstruktivni hidrocefalus se pogoršava jer položaj u toku spavanja ne dozvoljava sili gravitacije da podstakne protok cerebrospinalne tečnosti), slabljenje vida (zbog otoka i oštećenja očnih nerava), razdražljivost, letargija i pospanost, promena ličnosti i mentalnih aktivnosti, koma i smrt, ako se bolest ne leči. Trijada hipertenzije, bradikardije i

tahipneje (Cushing-ova trijada) treba da upozori kliničara na mogućnost povećanja IKP-a. Ovo je obično kasni znak povećanog IKP-a. Hipertenzija predstavlja kompenzaciju povišenog IKP u nastojanju organizma da normalizuje intrakranijalni protok krvi [17].

Kod novorođenčadi i odojčadi, tumori mozga mogu se pojaviti podmuklo. Jedini znak lezije CNS-a može biti povećani obim glave (makrocefalija), koji je sekundarno uzrokovan hidrocefalusom, kod novorođenčadi čije kosti lobanje nisu potpuno srasle. Neuobičajena punoća ili ispučenje fontanele takođe može biti znak hidrocefalusa ili povećanja IKP. Kašnjenje u razvoju može biti glavni simptom pri postavljanju dijagnoze kod dece ovog uzrasta, ali tipičniji je gubitak prethodno postignutih miljojaka razvoja [18].

Pregledom očnog dna može se videti staza tj. edem papile očnog nerva. Nekada se pregledom očnog dna, može videti samo bleđa papila očnog nerva, bez edema. 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.

Novonastali epileptični napadi (koji nisu praćeni povišenom temperaturom), uprkos pretpostavkama mnogih zabrinutih roditelja, vrlo verovatno nisu uzrokovani tumorom mozga. Vrlo mali udeo novonastalih epileptičnih napada u detinjstvu je povezan s tumorima mozga. Međutim, tumori niskog gradusa locirani u moždanom korteksu mogu uzrokovati napade s vrlo malo drugih prisutnih simptoma. Tumor stvara žarište napada i može inicirati parcijalne ili generalizirane epileptične napade zbog direktne kompresije ili invazije tumora. Napade je teško kontrolisati i može biti potrebna višestruka antikonvulzivna terapija. Ako se područje žarišta napada može identifikovati, hirurška resekcija može pružiti kurativno rešenje. Elektroencefalografija može pomoći u hirurškom planiranju mapiranjem područja fokalnosti, a intraoperativna elektrokortikografija može pomoći hirurzima u određivanju dovoljnog opsega resekcije [19].

Poremećaj funkcije moždanog tkiva uzrokovan rastućim tumorom može izazvati i druge neurološke simptome, u zavisnosti od lokalizacije tumora. Na primer, ako se tumor nalazi u malom mozgu, dete može imati problema sa kretanjem, hodom, ravnotežom i koordinacijom (nistagmus, ataksija). Lezije moždanog stabla mogu izazvati poremećaj pojedinačnih kranijalnih nerava ili poremećaj osnovnih životnih funkcija. Ako se tumor nalazi u velikom mozgu može dati simptome u vidu epileptičnih napada, paralize ili slabosti polovine tela, itd. Tumori lokalizovani u frontalnom režnju mogu dovesti do promena ličnosti, tumori u temporalnom režnju mogu izazvati smetnje sa govorom. Tumori supraselarne regije će se prezentovati endokrinopatijama ili vizuelnim problemima. Ako tumor svojim rastom utiče na optički put, dete može doživeti slabost vida, itd. Tumori u talamusu će verovatno dovesti do motornih i senzornih deficita. Tumori pinealne regije mogu dovesti do opstruktivnog hidrocefalusa, kao i tumori koji invadiraju treću ili četvrtu moždanu komoru [20]. U slučaju tumora koji imaju sposobnost leptomeningealne diseminacije u kičmeni kanal, prisutna je neurološka simptomatologija nastala zbog kompresije kičmene moždine na različitim nivoima i nervnih korenova, radikulopatije. Neki od simptoma su: bol u leđima, parapareza, nemogućnost kontrolisanja stolice i mokrenja, itd.

Izolovani neurološki ispadi mogu biti suptilni i na početku neprimećeni, ni od strane lekara, ni od strane roditelja. Deca imaju izvanrednu sposobnost kompenzacije neuroloških deficita i možda ne znaju adekvatno da skrenu pažnju na određeni simptom. Na primer, naginjanje glave na jednu stranu može biti način da se kompenzuju dvoslike uzrokovane parezom ili paralizom kranijalnog nerva i mnoga deca sa diplopijom mogu da gledaju televiziju ili čitaju bez ikakvih pritužbi. Suptilni znakovi, kao što su asimetričan osmeh ili ptoza, mogu se pojaviti tako postepeno da ih teško primećuju ljudi koji

ih viđaju svakodnevno. Nasuprot ovome, povremeno će se kod dece javiti klasični sindromi koji bi trebalo da izazovu sumnju na tumor određene lokalizacije. Diencefalični sindrom je primer koji uključuje prezentaciju dece emacijacijom, euforijom i povraćanjem. Deca imaju mršav, iscrpljen izgled sa normalnim linearnim rastom, halapljivim apetitom. Pojava ovog sindroma može značiti prisustvo tumora u diencefalonu, sa visokim rizikom od poremećaja hipotalamusa [21]. Parinaud-ov sindrom (takođe poznat kao sindrom dorzalnog srednjeg mozga) može se naći kod pacijenata sa tumorima u pinealnom predelu ili gornjem delu moždanog stabla. Ovi pacijenti imaju supranuklearnu paralizu pogleda prema gore i zenice koje su reaktivne na akomodaciju, ali ne i direktno svetlo. Kada pokušaju brzo podići pogled, pokazuju nistagmus konvergencije-retrakcije, sa očima koji se povlače prema unutra [22].

1.3. DIJAGNOSTIKA TUMORA MOZGA DECE

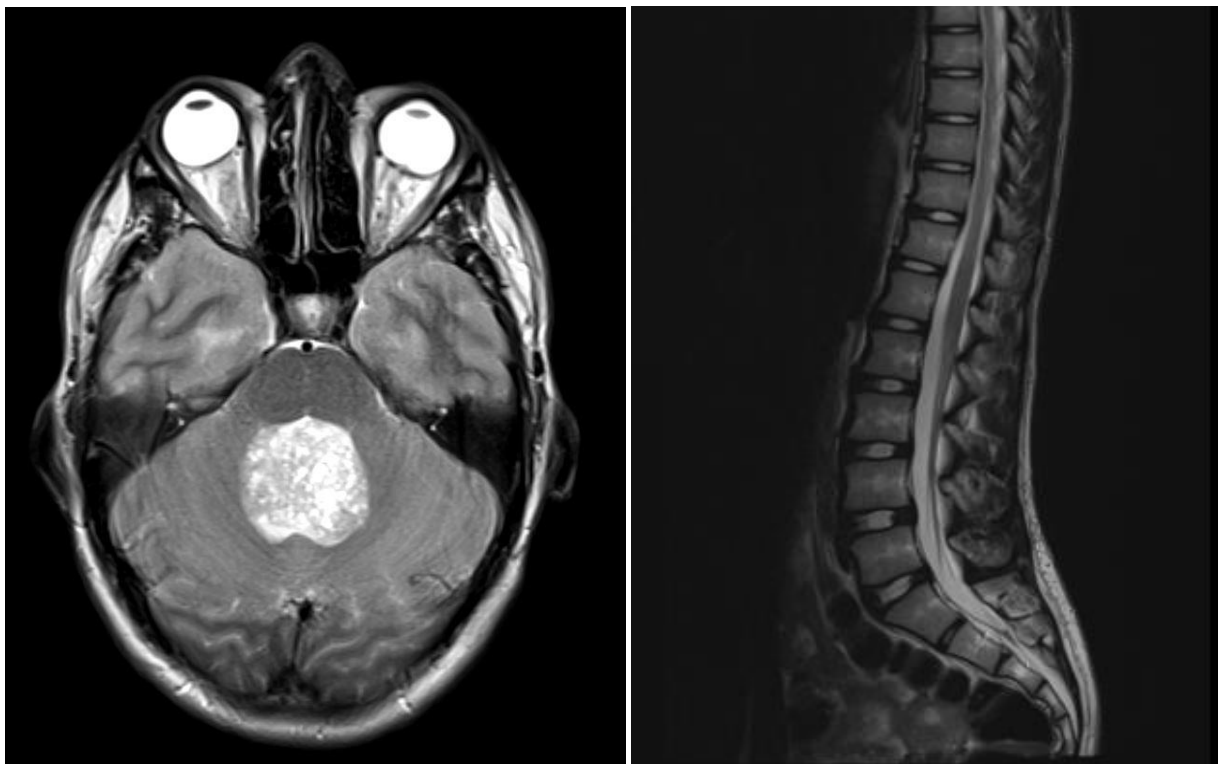
Dete koje ima simptome i znakove tumora mozga treba da bude detaljno pregledano od strane pedijatra ili pedijatrijskog neurologa, kako bi se otkrio izvor problema. Pacijent sa simptomima i znakovima povišenog IKP zahteva specifično lečenje uključujući visoke doze kortikosteroida, relativnu restrikciju unosa tečnosti, elevaciju glave i moguću neurohiruršku intervenciju. Indikovano je i hitan imidžing mozga. Procena lekara obično uključuje imidžing mozga pomoću kompjuterizovane tomografije (CT) ili magnetne rezonancije (MR).

CT je nekada prva linija dijagnostike za pacijente sa tumorima mozga zbog pristupačnosti pregleda u hitnim slučajevima. Dobijanje hitnog snimanja CT-om može biti realnije od snimanja MR-om jer je MR manje dostupna i verovatno zahteva i produženu sedaciju za pedijatrijske pacijente. Stoga, iako MR može biti idealan imidžing za procenu tumora mozga kod pacijenata, početna procena CT-om je češća i još uvek korisna. CT omogućava preciznu procenu veličine moždanih komora i često otkriva tumore mozga, posebno one povezane sa kalcifikacijama.

Pregled MR-om sa i bez kontrasta (Gadolinium) danas se smatra standardom i obaveznim pregledom u dijagnostici tumora mozga pre započinjanja lečenja. Pošto u mozgu postoji mnogo vitalnih struktura, postoje lokalizacije tumora koje nisu podobne za operativno lečenje. Pažljivom procenom neurohirurga, na osnovu MR-a, će se odrediti lokalizacija, dostupnost tumora i najbezbedniji operativni pristup. Tumori mozga mogu metastazirati putem cerebrospinalne tečnosti duž mozga i kičmene moždine (kraniospinalnog aksisa), kao i van CNS-a. Metastaze za tumore mozga uključuju leptomeninegalno širenje duž kraniospinalnog aksisa i ekstraneuralne metastaze. Širenje duž kraniospinalnog aksisa je osobina koju imaju meduloblastomi, ependimomi, tumori germinativnih ćelija i supratentorijalni CNS embrionalni tumori. Oko 30-40% meduloblastoma ima diseminaciju prilikom dijagnoze. Ependimomi imaju manju tendenciju širenja, između 7 i 15%. Juvenilni pilocitični astrocitom, ukoliko je lokalizovan u talamusu ili hipotalamusu, može da da leptomeningealnu diseminaciju [23]. Ekstraneuralne metastaze predstavljaju neuobičajen način širenja tumora mozga koji se nešto češće nalazi kod meduloblastoma i tumora germinativnih ćelija. Najčešća mesta su: kost, koštana srž, pluća, jetra, limfni nodusi. Svoj deci sa tumorima koji imaju tendenciju za širenje putem cerebrospinalne tečnosti potrebno je načiniti MR snimanje mozga i cele kičme radi utvrđivanja eventualnog prisustva metastaza, kao i citološki pregled cerebrospinalne tečnosti, kojim se utvrđuje eventualno prisustvo malignih ćelija.

Lokalizacija i proširenost tumora mozga se utvrđuje imidžingom mozga, a osim u hitnim slučajevima, metoda izbora je pregled MR-om [24]. Neuroradiolozi koriste širok spektar tehnika snimanja, ali sledeće sekvence su osnovne u neuro-onkologiji:

- T1 sekvenca: koristi se za definisanje anatomije, otkriva područja sa koncentrisanim krvnim produktima, masne komponente i cistične delove ispunjene tečnošću
- T1 sekvenca sa kontrastom: područja koja "pojačano preuzimaju kontrast" predstavljaju područja narušene krvno-moždane barijere, često zbog edema ili poremećaja tumorske vaskularizacije, ili nekrotičnih područja unutar tumora
- T2 sekvenca: svetla ili hiperintenzna područja predstavljaju povećanu količinu tečnosti (signal vode), s moždanim komorama i očnim jabučicama koje se prikazuju kao svetle
- FLAIR sekvenca (*fluid attenuated inversion recovery*): koristi se za prikaz područja otoka ili edema oko tumorskog tkiva, kao i tumorske infiltracije



Slika 1. MR kod pedijatrijskog pacijenta sa meduloblastomom a) MR endokranijuma, aksijalni presek, T2 sekvenca, b) MR torako-lumbosakralnog segmenta kičme, sagitalni presek, T2 sekvenca. Nalaz ukazuje na tumorsku masu u zadnjoj lobanjskoj jami, IV moždanoj komori, MR kičme urednog nalaza (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

Standardna MR daje odlične slike anatomske strukture mozga i kičmene moždine, ali ne pruža informacije o funkciji tkiva, metaboličkom stanju, opskrbljenošću krvlju i malignom potencijalu. Napredne MR imidžing tehnike kao što su perfuzija, difuzija i spektroskopija putem proučavanja fizioloških parametara omogućavaju detaljniju karakterizaciju profila tumora s obzirom na hemodinamiku, denzitet i metabolizam ćelija [25].

Pomoću MR spektroskopije (MRS) dobijaju se informacije o biohemijskom profilu tumora. Posmatraju se koncentracije molekula kao što je holin, N-acetilaspargat, kreatin, glutamat, laktati, lipidi i na osnovu nalaza daju se zaključci o postojanju tumora i stepenu tumorske proliferativnosti. Profil koncentracije ovih molekula može se razlikovati između tumora, normalnog moždanog tkiva ili fibroze i ožiljnog tkiva. Tumorsko tkivo poseduje povišenu koncentraciju holina a snižen nivo N-acetilaspargata. Studije sugerišu da se i histologija tumora može odrediti uzorkom signala molekula. Koncentracija holina direktno je proporcionalna stepenu proliferativnosti tumorskih ćelija. Poboljšana lokalizacija tumora uz pomoć MRS-e takođe može pomoći u određivanju idealne lokalizacije za biopsiju tkiva i može predvideti ishod i odgovor na terapiju [26].

MR difuzija može proceniti mikroskopsku brzinu difuzije molekula vode unutar moždanog tkiva. Putem ADC (*Apparent diffusion coefficient*) mape i DWI (*Diffusion weighted imaging*) omogućeno je da se kod pacijenata sa tumorima odredi celularnost (hipercelularni ili hipocelularni), da se diferentuje bakterijski absces od nekrotičnog i cistolikog tumora, da se odredi apopleksija u tumoru, itd. [27]. Difuzijski tenzor imidžing (*Diffusion tensor imaging - DTI*) je jedinstveni modalitet MR imidžinga koji se primenjuje u znatnoj meri za evaluaciju tipa i stadijuma tumora mozga i kičmene moždine, za ralikovanje devijacije, deformacije, infiltracije i prekida kontinuiteta trakta bele mase tumorom i razlikovanje peritumorskog edema uz očuvanost trakta bele mase što sve može da ima velikog uticaja na promenu operativnog pristupa, opsežnost operativnog zahvata i samim tim i promenu prognoze odnosno ishoda oboljenja [28].

MR perfuzija koristi se za procenu dinamike perfuzije tumora analizom različitih hemodinamskih parametara [29].

U određenim okolnostima, radiološka prezentacija tumora može biti dijagnostička i eliminisati potrebu za daljom dijagnostikom tumorskog tkiva. Najčešći primeri su difuzni intrinzični tumori moždanog stabla (*Diffuse intrinsic pontine glioma – DIPG*), kao i tumori optičkog puta koji su obično gliomi niskog gradusa. U većini ostalih slučajeva, tkivo je potrebno za definitivnu potvrdu histologije tumora. Zbog toga, većina pedijatrijskih pacijenata koji imaju tumor CNS-a će zahtevati neurohirurški zahvat.

Pregled cele kičme magnetom rezonancijom (MR) je deo obaveznog dijagnostičkog algoritma kod tumora sa sklonošću leptomeninegale diseminacije. Može se načiniti pre hirurškog lečenja, ili postoperativno, 10 do 14 dana nakon operacije. Ovaj period je neophodan zbog izbegavanja pogrešne interpretacije nalaza, s obzirom da su ranije prisutni krvni produkti ili tkivni detritus koji mogu dati lažno pozitivan nalaz. Metastatske promene imaju osobinu da pojačano vezuju kontrast te se najbolje uočavaju na postkontrastnoj T1 sekvenci. Ove promene se opisuju kao drop metastaze ili kontrast vezujuće “*sugar coating*” promene (engleski, promene izgleda “šećerne glazure”).

Cerebrospinalna tečnost se dobija putem lumbalne punkcije na taj način što se specijalna igla postavlja kroz donji deo leđa u kičmeni kanal, područje oko kičmene moždine, putem koje se mala količina tečnosti uzima i šalje na analizu. Citologiju cerebrospinalne tečnosti na prisustvo malignih ćelija je neophodno načiniti radi određivanja stadijuma bolesti. Ovaj pregled se može uraditi preoperativno ili nakon operacije, a pre započinjanja lečenja. Optimalno vreme za pregled likvora je takođe 10 do 14 dana posle operativnog lečenja. Preporučuje se da se lumbalna punkcija načini posle MR pregleda cele kičme jer prisustvo krvnih produkata nakon same punkcije može dovesti do lažno pozitivnih MR nalaza [30].

Tokom dijagnostičkih procedura neophodna je relativno česta primena sedacije i anestezije, posebno kod mlađe dece za procedure koje zahtevaju duži vremenski interval u poziciji mirovanja, kao što je MR.

Pojava metastaza van CNS-a je izuzetno retka kod dece sa tumorima mozga, zbog čega u inicijalni dijagnostički algoritam, kao ni tokom redovnih kontrola lečenih pacijenata, rutinski ne ulaze metode za njihovu detekciju.

Tokom i nakon sprovedenog onkološkog lečenja obično se koriste MR pregled mozga i kičme u cilju detekcije relapsa ili progresije bolesti. MRS i pozitron emisiona tomografija (PET) su takođe korisne metode u diferencijalnoj dijagnostici relapsa tumora i postiradijacione nekroze. Na MRS postiradijaciona nekroza pokazuje nizak nivo holina za razliku od tumora, te se ova metoda može koristiti u svrhu detekcije pseudoprogresije.

1.4. PATOHISTOLOGIJA TUMORA MOZGA DECE

Patohistološka analiza nakon biopsije tumora mozga ostaje referentna metoda na osnovu koje se odlučuje o daljem terapijskom pristupu. Nakon biopsije ili operacije patohistološkom analizom tumorskih ćelija pod mikroskopom, kao i dodatnim testovima, patolog može otkriti od koji ćelija se tumor sastoji (tip tumora mozga) i dati drugim lekarima smernice kako će tumor verovatno rasti ili se širiti. Gradus tumora mozga se odnosi na to koliko su tumorske ćelije agresivne. Što je viši gradus, to je tumor agresivniji. Preciznost klasifikacije i gradiranja pedijatrijskih tumora mozga zavisi od stručnosti i iskustva neuropatologa. Primarni alat za patologa ostaje mikroskopsko ispitivanje histološkog uzorka sa fokusom na veličinu ćelije, oblik, nuklearnu deobu i druge faktore. Imunohistohemija je polje koje koristi specifična bojenja za razlikovanje podtipova tumora. Polje tumorske genetike brzo raste i sofisticirani alati se koriste za otkrivanje genetičkih mutacija koje deluju kao "molekularni potpis" za identifikaciju različitih tumora. Savremena patologija uključuje i detekciju brojnih molekularnih markera koji se smatraju važnim prognostičkim faktorima. Kako je dijagnoza retkih pedijatrijskih tumora mozga izazovna, treba da bude sprovedena isključivo od strane iskusnih neuropatologa.

Glavni referentni izvor za podtipove i nomenklaturu tumora mozga pruža Svetska zdravstvena organizacija (engleski, World Health Organisation – WHO). Prema WHO klasifikaciji tumori CNS-a su podeljeni u četiri gradusa, gde 1 predstavlja najmanje agresivan, dok gradus 4 predstavlja najagresivniji tip tumora. Tumori gradusa 1 i 2 obično se nazivaju nisko-gradusnim, dok se tumori gradusa 3 i 4 smatraju visoko-gradusnim. WHO klasifikacija tumora CNS-a je prvi put objavljena 1979. godine [31]. Novije revizije su objavljene 1993., 2000. i 2007. godine [32-34]. Revizija 2016. godine prvi put uključuje i molekularne parametre [35]. Najnovija klasifikacija je objavljena 2021. godine [36]. Peto izdanje iz 2021. uvodi velike promene koje unapređuju ulogu molekularne dijagnostike u klasifikaciju tumora CNS-a. Istovremeno, ostaje već uspostavljeni pristupi u dijagnostici tumora kao što su patohistologija i imunohistohemija. Uvedeni su novi tipovi i podtipovi tumora, neki zasnovani na novim dijagnostičkim tehnologijama, kao što je profilisanje DNK metiloma.

World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System, fifth edition

Gliomas, glioneuronal tumors, and neuronal tumors

Adult-type diffuse gliomas

- Astrocytoma, IDH-mutant
- Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted
- Glioblastoma, IDH-wildtype

Pediatric-type diffuse low-grade gliomas

- Diffuse astrocytoma, *MYB*- or *MYBL1*-altered
- Angiocentric glioma
- Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young
- Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered

Pediatric-type diffuse high-grade gliomas

- Diffuse midline glioma, H3 K27-altered
- Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant
- Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype
- Infant-type hemispheric glioma

Circumscribed astrocytic gliomas

- Pilocytic astrocytoma
- High-grade astrocytoma with piloid features
- Pleomorphic xanthoastrocytoma
- Subependymal giant cell astrocytoma
- Chordoid glioma
- Astroblastoma, *MNF1*-altered

Glioneuronal and neuronal tumors

- Ganglioglioma
- Desmoplastic infantile ganglioglioma / desmoplastic infantile astrocytoma
- Dysembryoplastic neuroepithelial tumor
- Diffuse glioneuronal tumor with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters*
- Papillary glioneuronal tumor
- Rosette-forming glioneuronal tumor
- Myxoid glioneuronal tumor
- Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor
- Gangliocytoma
- Multinodular and vacuolating neuronal tumor
- Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)
- Central neurocytoma
- Extraventricular neurocytoma
- Cerebellar liponeurocytoma

Ependymal tumors

- Supratentorial ependymoma
- Supratentorial ependymoma, *ZFTA* fusion-positive
- Supratentorial ependymoma, *YAP1* fusion-positive
- Posterior fossa ependymoma
- Posterior fossa ependymoma, group PFA
- Posterior fossa ependymoma, group PFB
- Spinal ependymoma
- Spinal ependymoma, *MYCN*-amplified
- Myxopapillary ependymoma
- Subependymoma

World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System, fifth edition

Choroid plexus tumors

Choroid plexus papilloma

Atypical choroid plexus papilloma

Choroid plexus carcinoma

Embryonal tumors

Medulloblastoma

Medulloblastomas, molecularly defined

Medulloblastoma, WNT-activated

Medulloblastoma, SHH-activated and *TP53*-wildtype

Medulloblastoma, SHH-activated and *TP53*-mutant

Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH

Medulloblastomas, histologically defined

Other CNS embryonal tumors

Atypical teratoid/rhabdoid tumor

Cribriform neuroepithelial tumor

Embryonal tumor with multilayered rosettes

CNS neuroblastoma, *FOXR2*-activated

CNS tumor with *BCOR* internal tandem duplication

CNS embryonal tumor

Pineal tumors

Pineocytoma

Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation

Pineoblastoma

Papillary tumor of the pineal region

Desmoplastic myxoid tumor of the pineal region, *SMARCB1*-mutant

Cranial and paraspinous nerve tumors

Schwannoma

Neurofibroma

Perineurioma

Hybrid nerve sheath tumor

Malignant melanotic nerve sheath tumor

Malignant peripheral nerve sheath tumor

Paraganglioma

Meningiomas

Meningioma

Mesenchymal, non-meningothelial tumors

Soft tissue tumors

Fibroblastic and myofibroblastic tumors

Solitary fibrous tumor

Vascular tumors

Hemangiomas and vascular malformations

Hemangioblastoma

Skeletal muscle tumors

Rhabdomyosarcoma

Uncertain differentiation

Intracranial mesenchymal tumor, FET-CREB fusion-positive

CIC-rearranged sarcoma

Primary intracranial sarcoma, *DICER1*-mutant

Ewing sarcoma

World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System, fifth edition
Chondro-osseous tumors
Chondrogenic tumors
Mesenchymal chondrosarcoma
Chondrosarcoma
Notochordal tumors
Chordoma (including poorly differentiated chordoma)
Melanocytic tumors
Diffuse meningeal melanocytic neoplasms
Meningeal melanocytosis and meningeal melanomatosis
Circumscribed meningeal melanocytic neoplasms
Meningeal melanocytoma and meningeal melanoma
Hematolymphoid tumors
Lymphomas
CNS lymphomas
Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS
Immunodeficiency-associated CNS lymphoma
Lymphomatoid granulomatosis
Intravascular large B-cell lymphoma
Miscellaneous rare lymphomas in the CNS
MALT lymphoma of the dura
Other low-grade B-cell lymphomas of the CNS
Anaplastic large cell lymphoma (ALK+/ALK-)
T-cell and NK/T-cell lymphomas
Histiocytic tumors
Erdheim-Chester disease
Rosai-Dorfman disease
Juvenile xanthogranuloma
Langerhans cell histiocytosis
Histiocytic sarcoma
Germ cell tumors
Mature teratoma
Immature teratoma
Teratoma with somatic-type malignancy
Germinoma
Embryonal carcinoma
Yolk sac tumor
Choriocarcinoma
Mixed germ cell tumor
Tumors of the sellar region
Adamantinomatous craniopharyngioma
Papillary craniopharyngioma
Pituicytoma, granular cell tumor of the sellar region, and spindle cell oncocytoma
Pituitary adenoma/PitNET
Pituitary blastoma
Metastases to the CNS
Metastases to the brain and spinal cord parenchyma
Metastases to the meninges
Abbreviations: CNS, central nervous system; IDH, isocitrate dehydrogenase; NK, natural killer; PitNET, pituitary neuroendocrine tumor; SHH, sonic hedgehog.

Slika 2. Klasifikacija tumora centralnog nervnog sistema Svetske zdravstvene organizacije iz 2021. godine, 5. izdanje (Louis DN, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-1251.)

Tumor Type	Genes/Molecular Profiles Characteristically Altered ^a
Astrocytoma, IDH-mutant	<i>IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B</i>
Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted	<i>IDH1, IDH2, 1p/19q, TERT promoter, CIC, FUBP1, NOTCH1</i>
Glioblastoma, IDH-wildtype	IDH-wildtype, <i>TERT promoter, chromosomes 7/10, EGFR</i>
Diffuse astrocytoma, <i>MYB</i> - or <i>MYBL1</i> -altered	<i>MYB, MYBL1</i>
Angiocentric glioma	<i>MYB</i>
Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young	<i>BRAF, FGFR family</i>
Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered	<i>FGFR1, BRAF</i>
Diffuse midline glioma, H3 K27-altered	H3 K27, <i>TP53, ACVR1, PDGFRA, EGFR, EZHIP</i>
Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant	H3 G34, <i>TP53, ATRX</i>
Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype, and IDH-wildtype	IDH-wildtype, H3-wildtype, <i>PDGFRA, MYCN, EGFR</i> (methylome)
Infant-type hemispheric glioma	NTRK family, <i>ALK, ROS, MET</i>
Pilocytic astrocytoma	<i>KIAA1549-BRAF, BRAF, NF1</i>
High-grade astrocytoma with piloid features	<i>BRAF, NF1, ATRX, CDKN2A/B</i> (methylome)
Pleomorphic xanthoastrocytoma	<i>BRAF, CDKN2A/B</i>
Subependymal giant cell astrocytoma	<i>TSC1, TSC2</i>
Chordoid glioma	<i>PRKCA</i>
Astroblastoma, <i>MN1</i> -altered	<i>MN1</i>
Ganglion cell tumors	<i>BRAF</i>
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor	<i>FGFR1</i>
Diffuse glioneuronal tumor with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters	Chromosome 14, (methylome)
Papillary glioneuronal tumor	<i>PRKCA</i>
Rosette-forming glioneuronal tumor	<i>FGFR1, PIK3CA, NF1</i>
Myxoid glioneuronal tumor	<i>PDGFRA</i>
Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor	<i>KIAA1549-BRAF</i> fusion, 1p (methylome)
Multinodular and vacuolating neuronal tumor	MAPK pathway
Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)	<i>PTEN</i>
Extraventricular neurocytoma	FGFR (<i>FGFR1-TACC1</i> fusion), IDH-wildtype
Supratentorial ependymomas	<i>ZFTA, RELA, YAP1, MAML2</i>
Posterior fossa ependymomas	H3 K27me3, <i>EZHIP</i> (methylome)
Spinal ependymomas	<i>NF2, MYCN</i>
Medulloblastoma, WNT-activated	<i>CTNNB1, APC</i>
Medulloblastoma, SHH-activated	<i>TP53, PTCH1, SUFU, SMO, MYCN, GLI2</i> (methylome)
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH	<i>MYC, MYCN, PRDM6, KDM6A</i> (methylome)
Atypical teratoid/rhabdoid tumor	<i>SMARCB1, SMARCA4</i>
Embryonal tumor with multilayered rosettes	C19MC, <i>DICER1</i>
CNS neuroblastoma, <i>FOXR2</i> -activated	<i>FOXR2</i>
CNS tumor with <i>BCOR</i> internal tandem duplication	<i>BCOR</i>
Desmoplastic myxoid tumor of the pineal region, <i>SMARCB1</i> -mutant	<i>SMARCB1</i>
Meningiomas	<i>NF2, AKT1, TRAF7, SMO, PIK3CA; KLF4, SMARCE1, BAP1</i> in subtypes; H3K27me3; <i>TERT promoter, CDKN2A/B</i> in CNS WHO grade 3
Solitary fibrous tumor	<i>NAB2-STAT6</i>
Meningeal melanocytic tumors	<i>NRAS</i> (diffuse); <i>GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSLTR2</i> (circumscribed)
Adamantinomatous craniopharyngioma	<i>CTNNB1</i>
Papillary craniopharyngioma	<i>BRAF</i>

Abbreviations: CNS, central nervous system; C19MC, chromosome 19 microRNA cluster; IDH, isocitrate dehydrogenase; SHH, sonic hedgehog. Some of these are definitional for specific diagnoses, while others are not definitional but are characteristically altered or not altered. For each tumor type, these distinctions are specified in the Diagnostic Molecular Pathology as well as the Essential and Desirable Criteria sections of the Blue Book chapters.

^aIn this column, molecules that are definitional (including for those that are wildtype) are listed before others; for those tumor types without specific definitional changes, more commonly altered genes and molecules are listed before others. Most types have characteristic methylome patterns, but "(methylome)" is only listed for those types for which methylome testing offers particular diagnostic guidance, including for designating subtypes (as for *Medulloblastoma, SHH-activated, Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH, and Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor*). H3 is a gene family (eg, *H3F3A, HIST1H3B*).

Slika 3. Ključni dijagnostički geni, molekuli, putevi i/ili njihove kombinacije kod primarnih tumora centralnog nervnog sistema prema Klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije iz

2021.godine, 5. izdanje (Louis DN, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021;23(8):1231-1251.)

CNS WHO Grades of Selected Types	
Astrocytoma, IDH-mutant	2, 3, 4
Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted	2, 3
Glioblastoma, IDH-wildtype	4
Diffuse astrocytoma, <i>MYB</i> - or <i>MYBL1</i> -altered	1
Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young	1
Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant	4
Pleomorphic xanthoastrocytoma	2, 3
Multinodular and vacuolating neuronal tumor	1
Supratentorial ependymoma ^a	2, 3
Posterior fossa ependymoma ^a	2, 3
Myxopapillary ependymoma	2
Meningioma	1, 2, 3
Solitary fibrous tumor	1, 2, 3

Grade is based on natural history and for some tumor types, definite grading criteria and understanding of natural history are not yet known. Note the use of Arabic numerals.
^aFor morphologically defined ependymomas.

Slika 4. Gradusi tumora centralnog nervnog sistema prema Klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije iz 2021.godine, 5. izdanje (Louis DN, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021;23(8):1231-1251.)

Jedno od prvih pitanja koje mnogi roditelji postavljaju jeste da li je tumor njihovog deteta “benigni” ili “maligni”; ove reči imaju ogromne implikacije na laika i često se tumače kao da znače razliku između “života ili smrti”. Međutim, razlika između "benignih" i "malignih" tumora je komplikovana kada se radi o većini pedijatrijskih tumora mozga. Lokalizacija je često važan faktor u određivanju prognoze; "benigni" tumor na neresektibilnoj lokalizaciji mogao bi značiti podjednako lošu prognozu kao i "maligni" tumor u hirurški dostupnoj regiji mozga. Uzrast deteta često diktira vrste lečenja koje se mogu primeniti, što stoga značajno utiče i na prognozu. Dakle, iako se gradiranje pedijatrijskog tumora mozga odnosi na mikroskopski izgled, gradus ne odražava uvek i prognozu.

1.5. LEČENJE TUMORA MOZGA DECE

Tumori mozga koji se javljaju kod novorođenčadi i dece se veoma razlikuju od tumora mozga odraslih, kako po vrsti ćelija od kojih nastaju, tako i po reagovanju na lečenje. Lečenje i prognoza zavise od vrste tumora, njegove lokalizacije u mozgu, da li se tumor proširio na druge bliske ili udaljene strukture, uzrasta i opšteg zdravlja deteta. Lečenje tumora mozga dece se obično prilično razlikuje od lečenja tumora mozga odraslih, tako da je veoma važno angažovanje specijalista sa stručnošću i iskustvom u oblasti pedijatrijske neuro-onkologije.

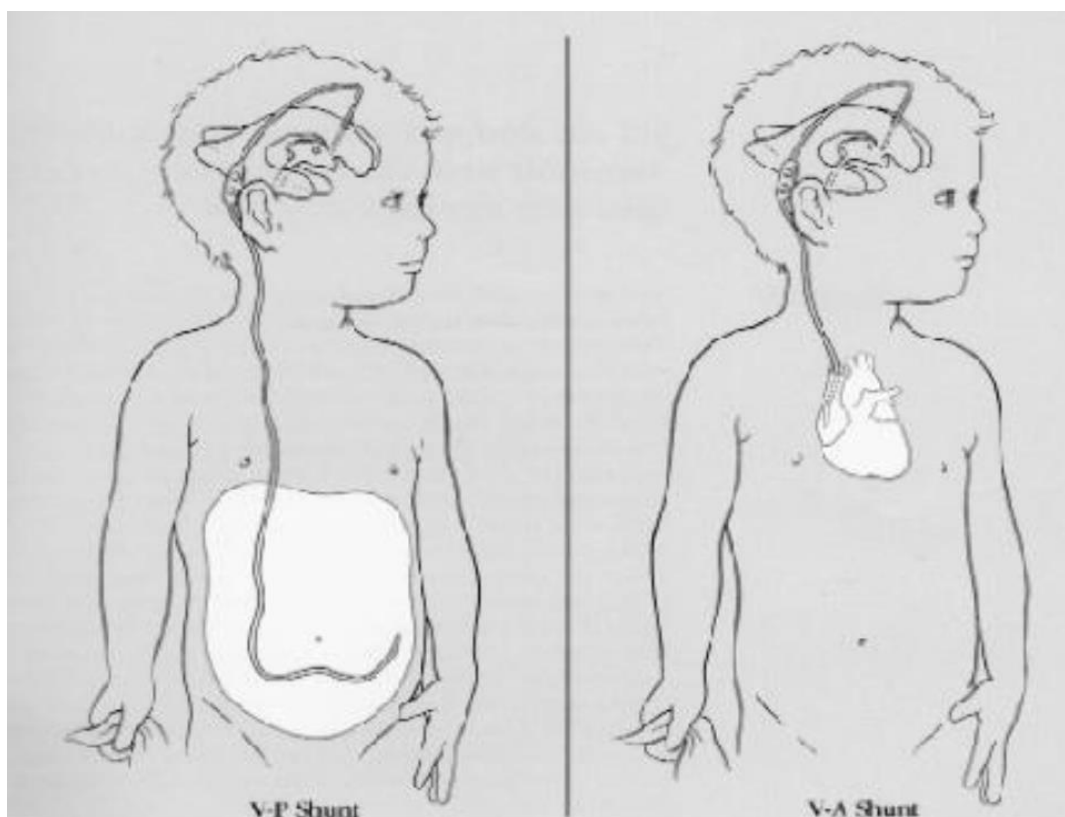
Lečenje je multidisciplinarno i uključuje primenu hirurgije, radioterapije i hemioterapije. Zbog svega navedenog, decu sa tumorima mozga treba da leče specijalizovani pedijatrijski multidisciplinarni timovi. Ako snimanje pokaže tumor mozga, sledeći korak je neurohirurška konzultacija. Drugi specijalisti se pridružuju timu za dijagnostiku i lečenje deteta, kao što su neuroradiolog, patolog, pedijatrijski onkolog, radijacioni onkolog, neurooftalmolog, epileptolog, specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije, psiholog, medicinske sestre i tehničari različitih specijalnosti, itd. Ovaj multidisciplinarni tim saraduje sa detetom kao i celom porodicom kako bi razvio i sproveo u delo najbolji mogući plan lečenja za svako dete [37].

Savremenom terapijskim pristupom značajno su poboljšani rezultati lečenja i preko polovina dece ima dugogodišnje preživljavanje. Iako se prognoza dece sa ovom dijagnozom popravila tokom prethodnih nekoliko decenija, ovi tumori su i dalje praćeni viskom stopom mortaliteta, kao i visokim rizikom od pojave neželjenih efekata tretmana, posebno kod vrlo mlade dece. Cilj terapije danas je pored poboljšanja rezultata lečenja i očuvanje kvaliteta života izlečene dece i njihovo uključivanje u svakodnevni život po sprovedenom lečenju, što bi im omogućilo završetak obrazovanja i uključivanje u širu društvenu zajednicu. Sekundarni maligniteti, neurokognitivni deficiti i neuspeh lečenja predstavljaju glavne probleme u pedijatrijskoj populaciji pogođenoj ovom bolešću [38].

Mnogi tumori mozga dece, čiji je ishod nekada bio fatalan, danas se mogu izlečiti multimodalnim pristupom koji uključuje hirurgiju, hemioterapiju i radioterapiju. Pošto se novi tretmani i tehnologije neprestano razvijaju, nekoliko opcija može biti dostupno u različitim fazama lečenja.

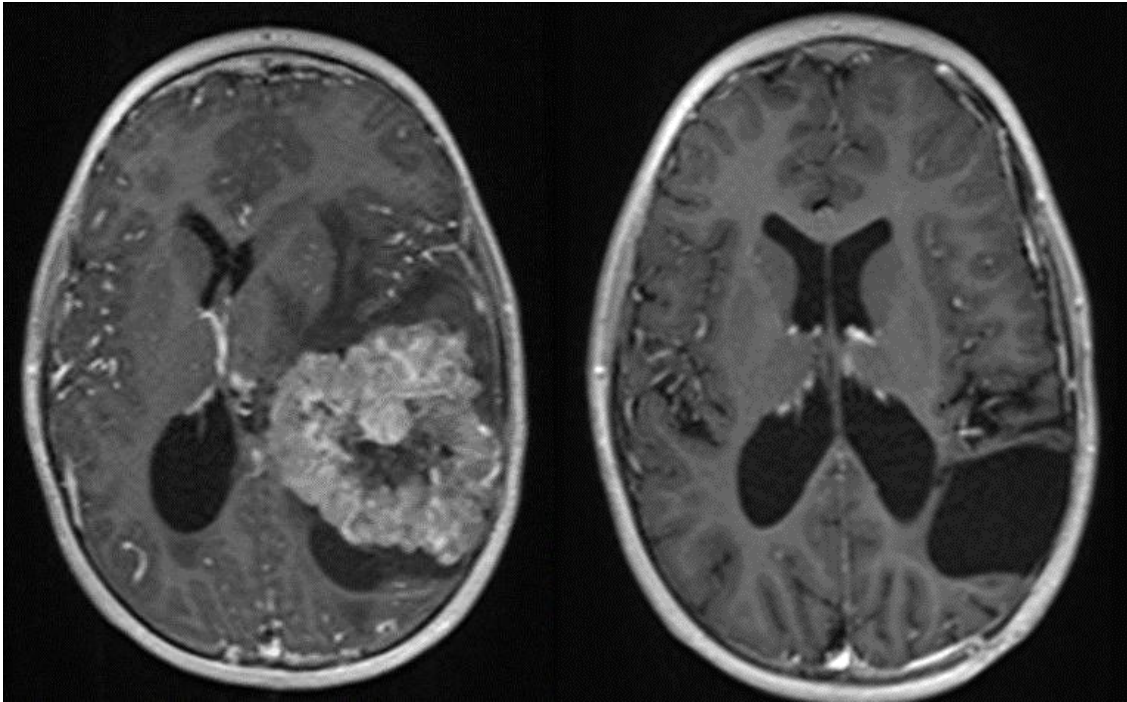
1.5.1. HIRURGIJA

Većina tumora mozga, sem tumora germinativnih ćelija, prvenstveno se leči primenom hirurgije. Prvi korak u lečenju deteta nakon postavljanja dijagnoze tumora mozga predstavlja operacija. Tumori mozga koji se javljaju kod dece često dovode do blokade puteva protoka cerebrospinalne tečnosti, kada se ona nagomilava ispred mesta prepreke i dovodi do pojave povišenog IKP. Ovakvo stanje se naziva hidrocefalus. Ako se simptomi koji su se javili kod deteta ne prepoznaju na vreme (glavobolja, povraćanje), hidrocefalus može dovesti do poremećaja svesti i ugroziti život deteta. Zbog toga je nekada neophodno pre operacije tumora lečiti hidrocefalus. Cushing-ova trijada zahteva hitnu medicinsku intervenciju i snižavanje IKP-a deksametazonom, manitolom ili hiperventilacijom. Neurohirurške tehnike derivacije likvora (treća ventrikulostomija, ventrikuloperitonealni, ventrikuloatrijalni šant ili ekstraventrikularni dren) su često potrebne za stabilizaciju pacijenta i omogućavanje daljih dijagnostičkih procedura. Pacijenti s hidrocefalusom koji su klinički stabilni mogu se simptomatski lečiti kortikosteroidima (obično deksametazonom) sve dok se ne započne definitivno lečenje.



Slika 5. Ventrikuloperitonealni (V-P) i ventrikuloatrijalni (V-A) šant (Paulino AC, Current Multimodality Management of Medulloblastoma, Curr Probl Cancer 2002;26:317-356.)

Kod najvećeg broja tumora neurohirurg će pokušati da ukloni što veći deo tumora (parcijalna resekcija), a kada je to moguće, da ukloni ceo tumor (totalna resekcija), ali da pri tome ne ošteti funkcije mozga deteta. Da bi se postigli najbolji rezultati primenjuje se savremena dijagnostika (MR može da prikaže odnose tumora, moždanih puteva i važnih centara), neuronavigacija (koja se koristi za preciznu lokalizaciju tumora) i intraoperativni monitoring (koji omogućava da se u toku operacije prate motorne funkcije deteta). Kod starije dece, ako se tumor nalazi u blizini govorne zone može se raditi operacija u budnom stanju uz kortikalno mapiranje, u cilju očuvanja govora [39]. Kod benignih tumora potpuno uklanjanje može izlečiti tumor. Operacijom se, uklanjanjem najvećeg dela tumora može normalizovati IKP, omogućiti normalan protok cerebrospinalne tečnosti i oporaviti oštećenje funkcije koje je nastalo pritiskom na moždane centre. Kod tumora koji nisu benigni, ili koji se ne mogu u celini odstraniti, nakon operacije se mogu primeniti i drugi vidovi lečenja. U slučaju da je bilo koji vid uklanjanja tumora veoma rizičan, može se uraditi samo biopsija. Na ovaj način, ili tokom klasične operacije, dolazi se do uzorka tkiva tumora, koji se šalje patologu na analizu. Postoji mali broj tumora dečijeg uzrasta, koji su karakterističnog izgleda, a nisu pogodni za operaciju, kod kojih se lečenje započinje i bez biopsije i patohistološke potvrde tumora.



Slika 6. MR endokranijuma kod pedijatrijskog pacijenta sa supratentorijalnim ependimomom, aksijalni presek, T1 sekvenca sa kontrastom a) pre operacije b) nakon operacije. Kod pacijenta tumor operativno kompletno odstranjen. (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

S obzirom na tehničke i kliničke aspekte uključene u neurohirurško lečenje pedijatrijskih pacijenata sa tumorima CNS-a, ne može se preneglasiti važnost upućivanja ove dece iskusnim pedijatrijskim neurohirurzima u tercijarne centre sa iskustvom u lečenju ovakvih pacijenata, koji poseduju i najmodernije operativne kapacitete i alate.

1.5.2. RADIOTERAPIJA

Terapija zračenjem se odnosi na isporuku visokoenergetskih zraka na područje maligne bolesti. U najvećem broju centara se koriste fotonski snopovi (X zraci). Terapija zračenjem koristi prednosti inherentnih razlika u radiosenzitivnosti između tumorskih ćelija i normalnih tkiva. Uopšteno govoreći, normalno tkivo bolje podnosi štetne efekte jonizujućeg zračenja nego tumorske ćelije. Jonizujuće zračenje uzrokuje oštećenje DNK direktno ili indirektno stvaranjem slobodnih radikala koji hemijski stupaju u interakciju s DNK. Baš kao što su neki tumori radiosenzitivniji od drugih, normalna tkiva variraju u stepenu radiosenzitivnosti.

Radioterapija igra centralnu ulogu u lečenju pedijatrijskih tumora mozga. Istorijski gledano, hirurška resekcija je bila glavni i jedini modalitet lečenja dečijih malignih bolesti CNS-a. Tokom poslednjih 80 godina, radioterapija je inkorporirana u tretman mnogih dečijih tumora mozga ili kao adjuvantna za resekovane tumore, kao konačni tretman za neresektibilne maligne bolesti ili kao profilaktička terapija za okultnu mikroskopsku bolest. Mnogi tumori CNS-a, koji su nekada bili fatalni, danas se mogu izlečiti multimodalnim pristupom koji uključuje hirurgiju, hemoterapiju i radioterapiju.

Radioterapija je, uz hemioterapiju, esencijalna komponenta tretmana za mnogu decu sa CNS tumorima i tehnički je vrlo zahtevna. Zbog svega navedenog, decu sa tumorima CNS-treba da leče specijalizovani pedijatrijski multidisciplinarni timovi, u kojima je jedan od neophodnih članova pedijatrijski radijacioni onkolog.

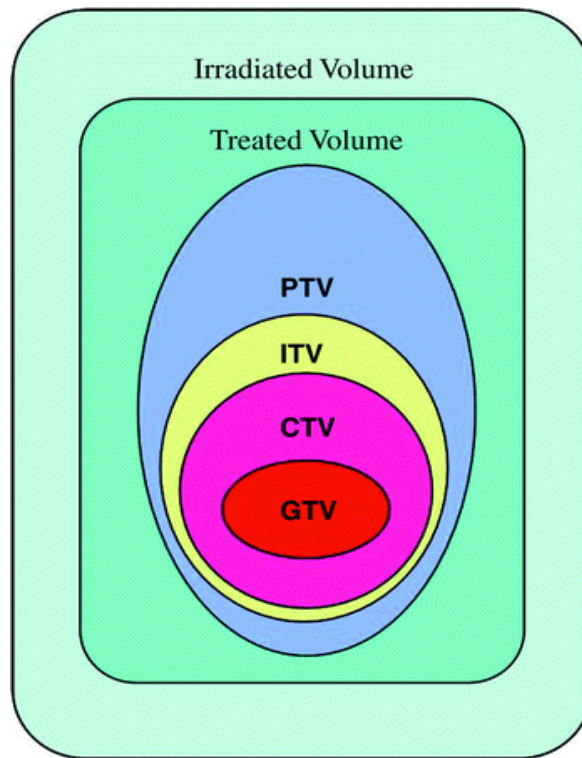
Tehnika radioterapije koja se primenjuje zavisi od lokalizacije i tipa tumora, kao i anatomije pacijenta. Obično se koriste konformalne tehnike kako bi se doza na ciljni volumen isporučila homogeno i maksimalno smanjila doza koju dobijaju zdravi organi i tkiva u neposrednoj blizini tumora - organi od rizika. 3D konformalna ili intenzitetom modulirana radioterapija ili volumetrijski modulirana lučna terapija su idealne za postizanje konformalnosti, sa potencijalnim razlikama u poštedi okolnih zdravih struktura. Savremene tehnike zračenja podrazumevaju precizno planiranje i isporuku doze na volumen mete. Neophodno ozračivanje zdravih struktura može dovesti do kasnih sekvela u vidu oštećenja kognitivne, endokrine funkcije, oštećenja sluha, vida, itd. [40]. Deca se leče prema internacionalnim protokolima i preporukama. Pri savremenom planiranju radioterapije, koriste se preporuke koje pored tumorske doze i frakcionisanja, definišu i odnos doze i volumena organa pod rizikom uključenih u zračni volumen. Istraživanja su pokazala da su najznačajniji faktori od kojih zavisi toksičnost radioterapije uzrast deteta, doza zračne terapije i opseg zračnog volumena [41]. Trenutni standard je primena tehnika zračne terapije, koje omogućavaju maksimalnu poštedu zdravih tkiva uz preciznu isporuku adekvatne terapijske doze na metu, što smanjuje rizik od pojave radioterapijske toksičnosti. Primenom konformalnih tehnika radioterapije može se smanjiti volumen normalnog mozga unutar zračnog volumena što ima potencijal da smanji pojavu dugoročnih neželjenih efekata i predstavlja prioritet kod dece.

Većina tumora mozga se širi lokalno, u okolno moždano tkivo, te se obično sprovodi lokalna radioterapija na tumor, ili postoperativno ležište tumora. Zbog sklonosti ka diseminaciji putem cerebrospinalne tečnosti kod dece sa tumorima mozga vrlo često se primenjuje jedna od najzahtevnijih tehnika u radioterapiji – tehnika kraniospinalne zračne terapije. Pri korišćenju ove tehnike cela neuralna osovina treba da bude uključena u ciljni volumen (čitav mozak i kičmena moždina kao i čitav prostor kojim cirkuliše cerebrospinalna tečnost).

1.5.2.1. Trodimenzionalna konformalna radioterapija – 3D CRT

Značajan napredak u dijagnostičkim procedurama i naročito primena CT-a u svakodnevnoj kliničkoj praksi od 1970.godine, omogućila je da se precizno odredi geometrijska pozicija tumora za svakog pacijenta individualno. Dalji napredak i uvođenje MR-a, kao i funkcionalnih metoda pregleda, kao što su MRS, difuzija i perfuzija i PET omogućili su bolje razlikovanje normalnog od tumorskog tkiva. Ova znanja su dovela do napretka u radioterapijskom planiranju sa mogućnošću povećanja preciznosti isporuke maksimalne doze u željeni tumorski volumen, sa minimalnim oštećenjem normalnog tkiva.

Definicija konformalne terapije podrazumeva geometrijsku podudarnost zračnog volumena sa tkivom koje tretiramo. Ona zavisi od koncepta ciljnih (target) volumena uvedenih od strane međunarodnih preporuka za propisivanje i isporuku doze u transkutanoj radioterapiji poznatih kao izveštaj Internacionalne komisije za radijacione jedinice i merenja - ICRU 50 (*International Commission for Radiation Units and Measurements*) [42] i njegov suplement ICRU 62 [43]. ICRU hijerarhija volumena ilustrovana je na Slici 7.



Slika 7. Šematski prikaz različitih zračnih volumena kako je definisano u ICRU 62 izveštaju (Purdy JA, et al. (2011) Three-Dimensional Treatment Planning and Conformal Therapy. In: Levitt S., Purdy J, Perez C, Poortmans P. (eds) Technical Basis of Radiation Therapy. Medical Radiology. Springer, Berlin, Heidelberg)

Volumen tumora (engleski, *Gross Tumour Volume* - **GTV**) - Volumen tumora (GTV) uključuje celokupnu palpabilnu ili dijagnostički vidljivu lokalizovanu ili proširenu zonu malignog rasta. On može da sadrži primarni tumor, metastatske limfne žlezde ili druga metastatska mesta. Oblik, veličina i lokalizacija GTV-a su osnov i početak radioterapijskog plana. Ako se radioterapija sprovodi posle radikalne hiruške intervencije GTV se ne može eksplicitno definisati.

Klinički ciljni volumen (engleski, *Clinical Target Volume* - **CTV**) - Klinički ciljni volumen sadrži GTV i okolno tkivo za koje se pretpostavlja da sadrži subkličku bolest. To može biti okolno tkivo verovatno infiltrirano malignim ćelijama ali i udaljena tkiva kao recimo regionalne limfne žlezde na koje se proširio maligni proces. U slučaju postoperativne radioterapije CTV sadrži tkivo koje je bilo oko tumora pre hiruške intervencije. U transkutanoj radioterapiji CTV je volumen tkiva koji treba biti zračen odgovarajućom, planiranom dozom. Volumen tumora i klinički ciljni volumen su geometrijski entiteti bazirani na anatomskim i kliničkim nalazima i opisani su u tri dimenzije serijom preseka, tokom procesa planiranja, na terapijskom CT-u.

Interni ciljni volumen (engleski, *Internal target volume* - **ITV**) – Ovaj volumen predstavlja kretanja CTV-a u odnosu na koordinatni sistem pacijenta i specifikovan je u odnosu na unutrašnje i eksterne referentne tačke. ITV se definiše kao CTV plus interna margina. Interna margina je uvedena da bi se u obzir uzele varijacije usled pomeranja organa kao što su respiracija, punjenje mokraćne bešike ili rektalnog sadržaja. U slučajevima koji ne uključuju značajno kretanje unutrašnjih organa, kao

što je slučaj sa tumorima mozga, radijacioni onkolog može jednostavno zanemariti potrebu da eksplicitno definiše ITV.

Planirani ciljni volumen (engleski, *Planning target volume - PTV*) - Da bi sva tkiva obuhvaćena u CTV-u primila planiranu dozu obično je potrebno tretirati geometrijski veći volumen nego što je CTV. Planirani ciljni volumen je takođe dizajniran da uzme u obzir nepreciznosti tokom radioterapije (*set-up* nepreciznosti) ili slučajne greške tokom sprovođenja radioterapije.

Organi pod rizikom (engleski, *Organs At Risk -OAR*) - Organi pod rizikom su normalna tkiva u/ili neposrednoj blizini ciljnih volumena čija radijaciona osetljivost može značajno da utiče na planiranje zračne terapije i/ili veličinu date doze. Za različite organe i tkiva, kao i različite volumene uključene u zračni volumen, različita je i tolerancija na terapijsku dozu zračenja.

Tretirani volumen (engleski, *Treated Volume – TD*) - Pri planiranju zračnog tretmana idealno, planirana doza bi bila data samo u okviru PTV-a. Zbog ograničenja tehnika zračenja, ovaj cilj je praktično nemoguće postići i to nas dovodi do definisanja tretiranog volumena. Tretirani volumen je volumen ograničen određenom izodoznom površinom, izabran i određen od strane radijacionog onkologa da bi se postigao cilj terapije (eradikacija tumora, palijacija). U određenim slučajevima tretirani volumen može biti vrlo blizak planiranom volumenu mete a u drugim slučajevima može biti veći.

Zračni volumen (engleski, *Irradiated Volume – IV*) - Zračni volumen je volumen tkiva koji je primio dozu koja se smatra značajnom sa stanovišta normalne tkivne tolerancije. Zračni volumen zavisi od tehnike zračenja koja se primenjuje.

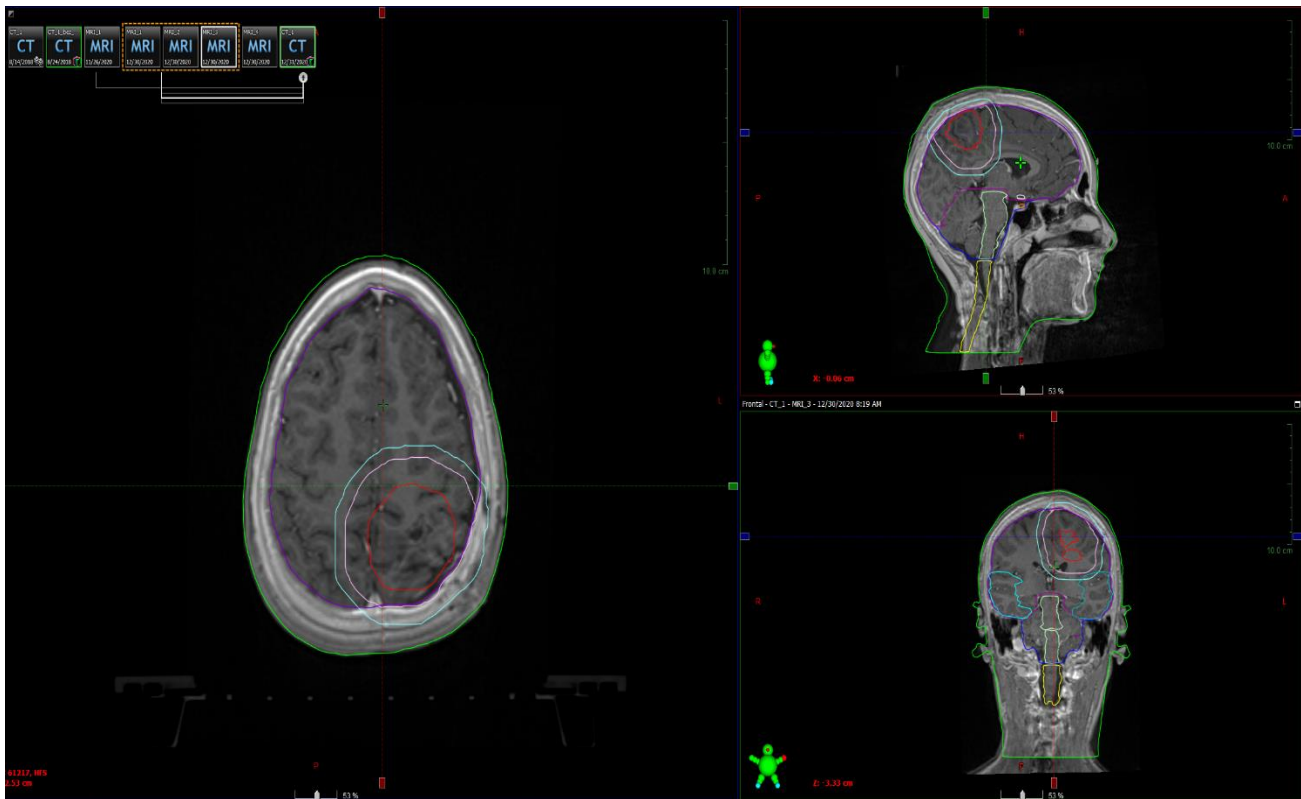
Postoje ustaljeni koraci u pripremi i izvođenju zračne terapije tumora mozga dece. Pri planiranju 3D CRT kod dece poštuje se sledeći redosled procedura:

- **Pozicioniranje i imobilizacija pacijenta** - Izrazito je važno da se dete ne pomera tokom pripreme i izvođenja zračenja. Prvi korak u pripremi deteta za radioterapijski tretman je imobilizacija, kojom se postiže reproducibilnost položaja deteta, odnosno volumena mete (tumora ili ležišta tumora) unutar mozga deteta. Dete se postavi da leži nepomično na stomaku ili leđima, u zavisnosti od anatomije, nakon čega se načini individualno imobilizaciono sredstvo, termoplastična maska za glavu. Danas se za svakog pacijenta individualno prave imobilizacione maske, koje se koriste tokom imidžinga i celog procesa radioterapije, s obzirom da se radioterapija sprovodi najčešće u 30 i više seansi i da se pri svakoj seansi mora ostvariti potrebna preciznost u isporuci doze.

- **CT simulacija** - Zatim se detetu, koje leži imobilisano uz pomoć termoplastične maske, načini kompjuterizovana tomografija koji služi isključivo za planiranje zračne terapije (terapijski CT). Okruženje terapijskog CT-a imitira uslove radioterapijskog aparata, poseduje laserski sistem za precizno pozicioniranje pacijenta, putem tri referente tačke koje se obeležavaju u tačkama preseka projekcije laserskih snopova na koži pacijenta/imobilizacionom sredstvu. Terapijski CT poseduje ravnu ploču i veći otvor, u cilju olakšanog snimanja pacijenta imobilisanog različitim imobilizacionim sitemima. Radijacioni onkolog određuje debljinu CT preseka, kao i da li je neophodna upotreba kontrastnih sredstava.

- **Delineacija ciljnih volumena** - Za većinu tumora mozga, definisanje ciljnih volumena mete (volumena koji treba ozračiti visokom dozom) i organa od rizika (okolnih zdravih organa koje treba

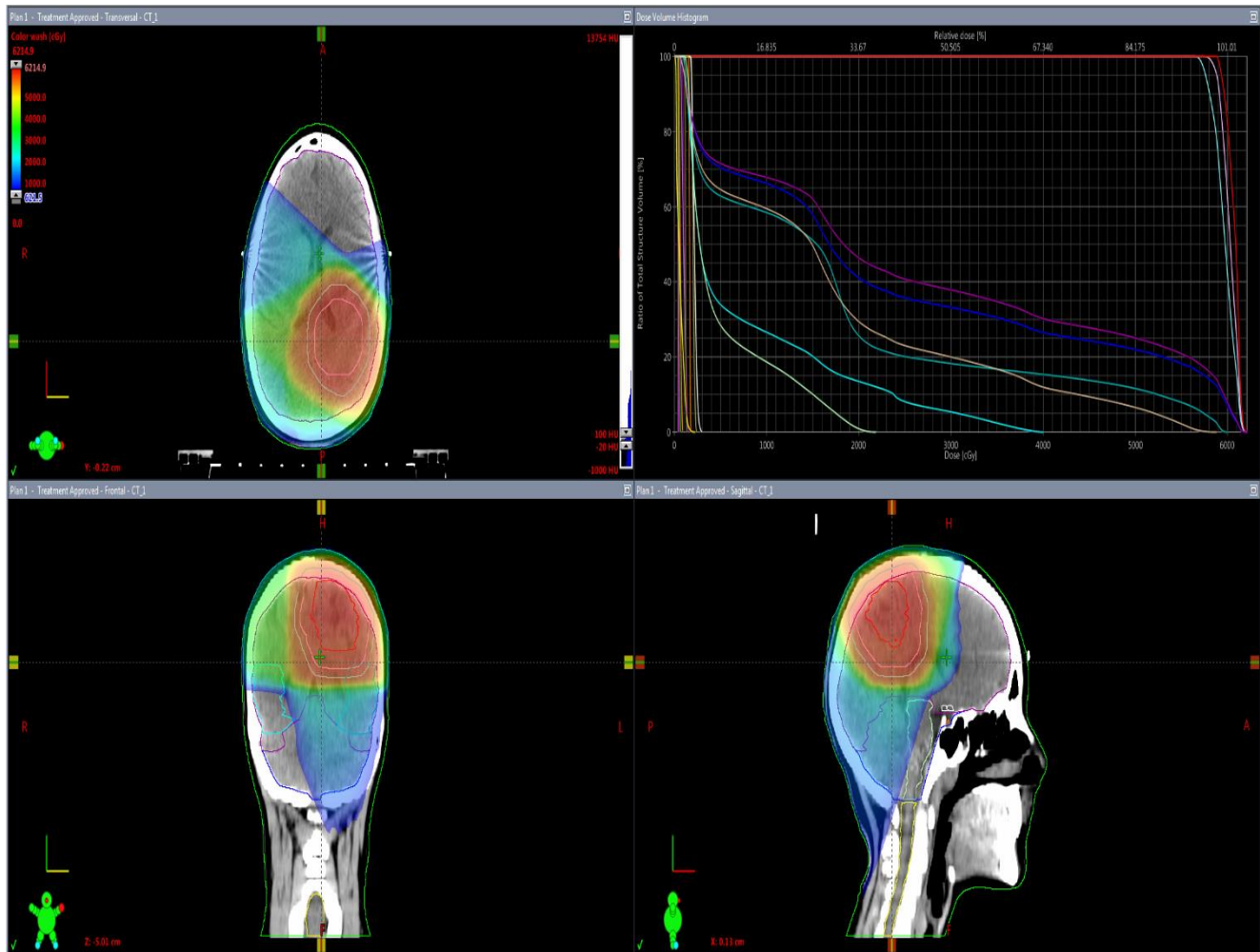
zaštiti) najbolje se ostvaruje korišćenjem terapijskog CT-a u koregistraciji sa MR snimcima. Volumenu tumora vidljivog putem imidžing metoda (GTV), dodaju se odgovarajuće margine zbog poznatog obrasca mikroskopskog širenja tumora i mogućih nepravilnosti prilikom repozicioniranja pacijenta tokom sprovođenja zračne terapije. Na ovaj način formiraju se klinički ciljni volumen (CTV) i planirani ciljni volumen (PTV). Zdrava tkiva i organi koji se nazivaju organi pod rizikom za tumore mozga su: kičmena moždina, moždano stablo, optički nervi i hijazma, retina, sočivo, mozak, temporalni lobusi, hipofiza, unutrašnje uho (kohlea), itd. Delineacija se sprovodi prema međunarodno prihvaćenim protokolima i standardima posebno za svaku malignu bolest. Nakon delineacije radijacioni onkolog izvršava preskripciju doze i fracionisanja, vrste i energije zračenja, kao i predlog radioterapijske tehnike za svakog pojedinačnog pacijenta.



Slika 8. Delineacija ciljnih volumena i organa od rizika kod pedijatrijskog pacijenta sa tumorom mozga, koregistracija terapijskog CT-a sa MR imidžingom (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

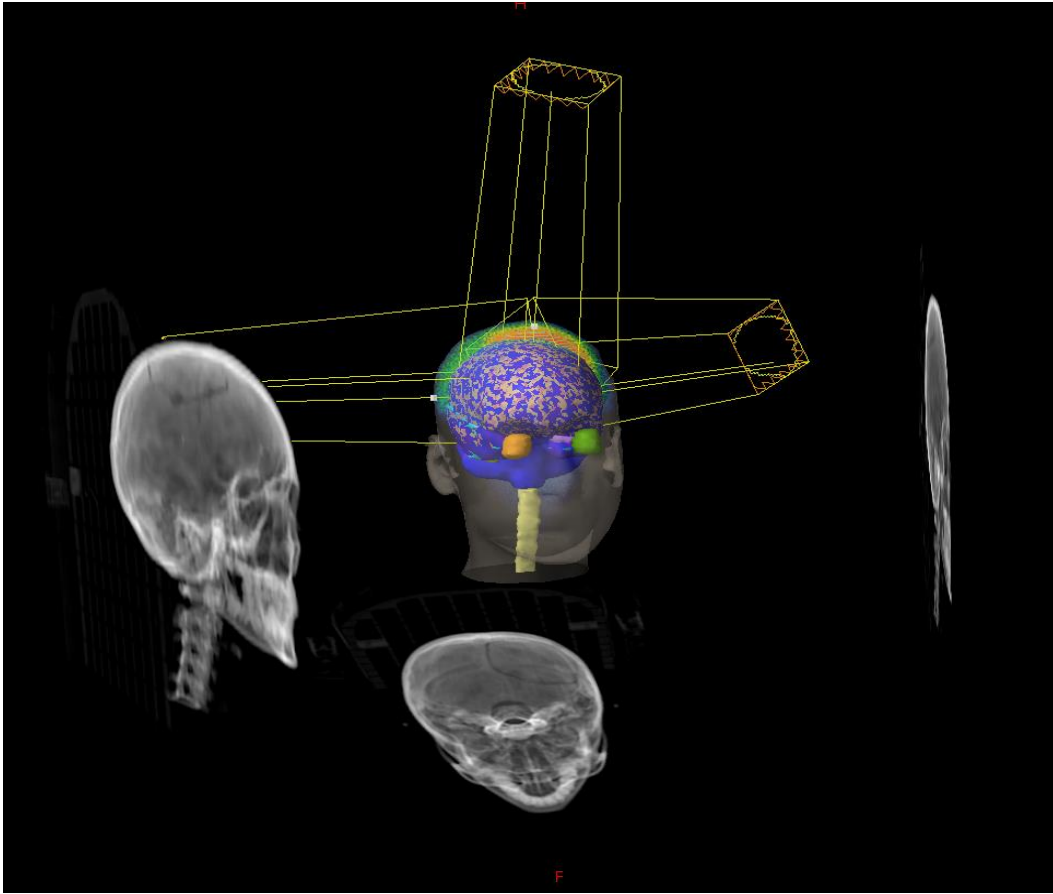
- **Radioterapijsko planiranje** – Od strane medicinskih fizičara vrši se procedura radioterapijskog planiranja. Medicinski fizičari daju predlog distribucije terapijske doze i optimalnog terapijskog plana, sa pozicijom zračnih polja, koji treba da omogući homogeno ozračivanje željenih volumena uz adekvatnu poštedu organa od rizika.
- **Razmatranje distribucije doze i izbor optimalnog terapijskog plana** - Radijacioni onkolog analizira predložene planove sa aspekta distribucije terapijske doze u tumoru ali i u organima od rizika na osnovu histograma doze i volumena (engleski, dose volume histogram - DVH). DVH je grafički ili tabelarni prikaz odnosa volumena i doze, prikazuje koliku dozu zračenja je primio određeni volumen

navedenog organa u riziku. 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).



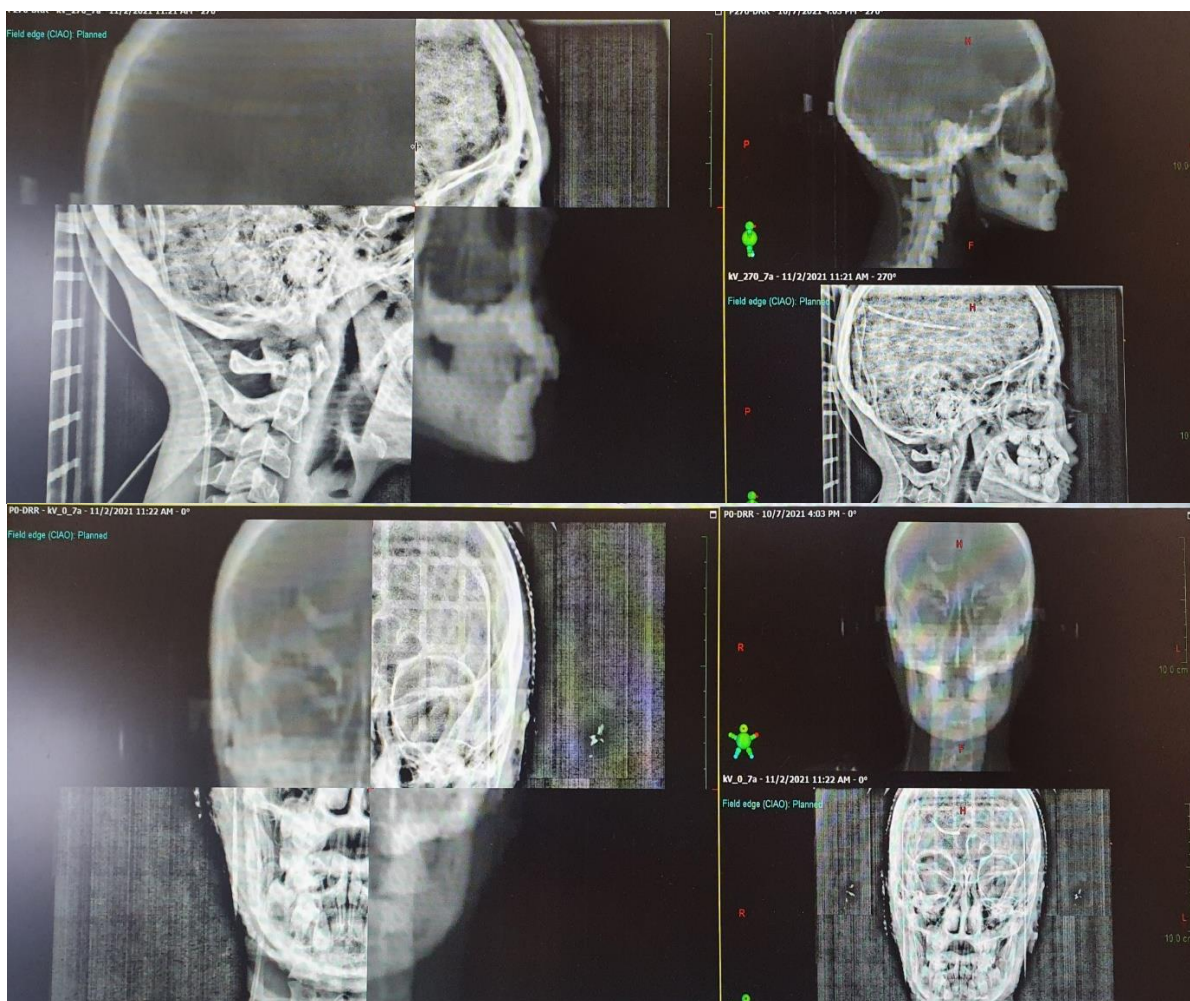
Fields	Dose	Reference Points	Dose Statistics									
Show DVH	Structure	Approval Status	Plan	Course	Volume (cm ³)	Dose Cover (%)	Sampling Cover (%)	Min Dose (cGy)	Max Dose (cGy)	Mean Dose (cGy)	V100 (cGy) (%)	V200 (cGy) (%)
	BODY	Approved	Plan1	postopbrain	3207.7	100.0	100.0	1.1	6214.9	1276.9	37.3	34.8
	SpineCord	Approved	Plan1	postopbrain	11.5	100.0	100.5	6.0	225.6	57.1	0.0	0.0
	Lens_R	Approved	Plan1	postopbrain	0.1	100.0	104.7	46.4	56.4	51.3	0.0	0.0
	Lens_L	Approved	Plan1	postopbrain	0.1	100.0	103.2	35.7	40.4	38.0	0.0	0.0
	BrainStem	Approved	Plan1	postopbrain	17.1	100.0	100.1	111.0	209.9	59.2	18.7	15.6
	OpticNerve_R	Approved	Plan1	postopbrain	0.5	100.0	100.2	80.8	153.8	110.7	0.0	0.0
	OpticNerve_L	Approved	Plan1	postopbrain	0.5	100.0	99.8	64.3	132.3	99.3	0.0	0.0
	Eye_R	Approved	Plan1	postopbrain	6.3	100.0	100.1	43.0	91.2	62.4	0.0	0.0
	Eye_L	Approved	Plan1	postopbrain	6.5	100.0	100.0	34.0	65.2	46.8	0.0	0.0
	Brain	Approved	Plan1	postopbrain	1124.7	100.0	100.0	52.9	6214.9	2392.2	66.2	64.1
	Wall	Approved	Plan1	postopbrain								
	BrainOut	Approved	Plan1	postopbrain	99.2	100.0	100.0	52.9	5889.6	1689.9	59.5	57.0
	Chiasm	Approved	Plan1	postopbrain	0.3	100.0	100.3	169.8	307.0	217.4	0.0	0.0
	CTVp	Approved	Plan1	postopbrain	26.4	100.0	100.0	588.3	6214.9	6999.8	100.0	100.0
	Plastry	Approved	Plan1	postopbrain	0.1	100.0	100.1	195.5	178.1	163.6	0.0	0.0
	CTV_intermediate	Approved	Plan1	postopbrain	117.2	100.0	100.0	5745.0	6214.9	6025.5	100.0	100.0
	PTV_intermediate	Approved	Plan1	postopbrain	194.8	100.0	100.0	5855.8	6214.9	5867.9	100.0	100.0
	Cochlea_R	Approved	Plan1	postopbrain	0.1	100.0	100.5	110.8	129.0	120.0	0.0	0.0
	Cochlea_L	Approved	Plan1	postopbrain	0.1	100.0	100.2	178.8	245.1	203.3	0.0	0.0
	BrainSk	Approved	Plan1	postopbrain	986.2	100.0	100.0	52.9	6214.9	2391.9	67.8	66.2
	TemporalLobe_L	Approved	Plan1	postopbrain	90.2	100.0	100.0	85.2	6010.5	1745.0	58.4	56.2
	TemporalLobe_R	Approved	Plan1	postopbrain	84.1	100.0	100.0	97.4	4092.2	779.1	26.6	24.2
	na	Approved	Plan1	postopbrain								

Slika 9. Radioterapijski plan pedijatrijskog pacijenta sa tumorom mozga, Histogram doze i volumena – DVH (grafički prikaz i tabelarni prikaz volumena GTV, CTV, PTV i organa od rizika i doza zračenja) (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)



Slika 10. Trodimenzionalni prikaz virtuelnog pacijenta sa tumorom mozga sa distribucijom zračnih polja kod koga je primenjena transkutana 3D CRT (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

- **Verifikacija radioterapijskog plana** - Pre otpočinjanja zračnog tretmana na aparatu za zračenje, dete se postavlja u identičan položaj koji je imalo na CT simulaciji, imobilisano termoplastičnom maskom na identičan način. U sledećem koraku sprovodi se verifikacija - provera zračnih polja i pozicije pacijenta, kao i ciljnih volumena, bilo putem KV (kilovoltažnog) ili MV (megavoltažnog) portal imidžinga, bilo putem CT-a na radioterapijskom aparatu (engleski, Cone Beam CT - CBCT).



Slika 11. Verifikacija pozicije pacijenta sa tumorom mozga putem poređenja KV (kilovoltažne) portalgrafije dobijene na aparatu za zračenje u dva pravca, sa DDR (digitalno-rekonstruisanom radiografijom), koja se dobija digitalnim putem na osnovu CT simulacije (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

- **Početak planirane radioterapije na terapijskom aparatu, linearnom akceleratoru** - Nakon provere položaja, zračni tretman može otpočeti. Tokom terapije zračenjem, dete leži na stolu dok se radioterapijski aparat pokreće i precizno usmerava zračni snop ka tumorskim ćelijama. Neophodno je da dete bude samo i u prostoriji radioterapijskog aparata tokom izvođenja zračenja, ali se sve vreme nalazi pod audio-video nadzorom, uz pomoć koga radioterapijski tehničari i roditelji mogu posmatrati dete i komunicirati sa detetom.



Slika 12. Okruženje radioterapijskog aparata, linearanog akceleratora, sa laserskim sistemom za precizno pozicioniranje pacijenta (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

- **Periodična provera pozicije pacijenta** - Tokom zračenja kod dece se najčešće svakodnevno ili dva do tri puta nedeljno vrši provera preciznosti položaja na linearnom akceleratoru, aparatu za zračnu terapiju.

Zračna terapija se frakcioniše, odnosno ukupna doza se isporučuje podeljena u više manjih dnevnih doza, tako da trajanje jedne frakcije zračenja sa nameštanjem i proverom pozicije iznosi 10-15 minuta, dok ukupno trajanje lečenja radioterapijom obično iznosi 1-2 meseca.

U okviru pripreme za zračenje roditeljima i deci se ceo proces detaljno objašnjava i pokazuje prostor u kome se terapija odvija. Ukoliko dete ne saraduje, što je obično slučaj sa decom mlađe uzrasne dobi (do 5 godina), izrada imobilizacione termoplastične maske, kao i naknadno izvođenje

zračne terapije se obavlja u uslovima kratkotrajne sedacije i/ili opšte anestezije. Svakodnevna sedacija i opšta anestezija u trajanju od nekoliko nedelja bezbedno se izvodi čak i kada period sedacije traje do sat vremena ili više. Psihološkom pripremom deteta i upoznavanjem sa procedurom radioterapijskog tretmana, pripremom u koju su uključeni svi članovi radioterapijskog tima, moguće je izbeći upotrebu anestezije.

1.5.2.2. Intenzitetom modulirana radioterapija - IMRT

Intenzitetom modulirana radioterapija – (engleski, *Intensity modulated radiotherapy* – IMRT) je savremena radioterapijska tehnika, koja omogućava veći nivo konformalnosti distribucije terapijske doze u odnosu na 3D konformalno zračenje i predstavlja još jedan korak napred u primeni transkutane radioterapije. Dok je kod 3D konformalne radioterapije distribucija terapijske doze u ciljnom volumenu uglavnom homogena, kod IMRT-a se primenjuje koncept modulacije profila doze zračenja kojim je omogućeno da se uz visok nivo kontrole kvaliteta izvođenja radioterapijskog procesa, postigne maksimalna konformalnost distribucije terapijske doze.

IMRT se zasniva na primeni više zračnih snopova/polja, podeljenih u veći broj manjih zračnih snopova/polja. Tokom svake frakcije zračenja, na osnovu parametara plana za IMRT, oblik zračnog polja se više puta sukcesivno ili kontinuirano dinamički menja. Na taj način se unutar osnovnog, fiksnog zračnog polja definišu dimenzije i oblik za veći broj segmentnih polja, a preko svakog od njih se na deo ciljnog volumena isporučuje različita doza zračenja. Tako se u ciljnim volumenima (GTV, CTV, PTV) postiže kontrolisano nehomogena distribucija doze. Nehomogenost doze je prilagođena varijacijama oblika ciljnih volumena i/ili organa od rizika i zahvaljujući tome ovom tehnikom zračenja se može postići povećanje (eskalacija) doze zračenja u željenom volumenu. Značajno je da primena IMRT omogućava povećanje doze zračenja u volumenu regije od interesa uz prihvatljivu toksičnost normalnih struktura, koje svojom radiotolerancijom određuju ograničenja za primenu pojedinih vrednosti doza zračenja. Primena većih doza zračenja IMRT tehnikom može dovesti do bolje lokalne kontrole bolesti uz prihvatljivu radijacionu toksičnost i očuvanje kvaliteta života lečenih pacijenata [44].

Pri IMRT se koristi metodologija inverznog planiranja i svaki zračni snop predstavlja sumu većeg broja uskih zračnih snopova. U skladu sa propisanom dozom na ciljne volumene i određenim doznim ograničenjima za organe od rizika, kompjuterski softver tokom procesa inverznog planiranja vrši proračun broja segmenata unutar osnovnog zračnog snopa/polja. Tom prilikom se vrši optimizacija intenziteta zračenja uskih snopova, odnosno doze zračenja, koja se kontrolisano nehomogeno aplikuje na ciljne volumene i organe u riziku [45].

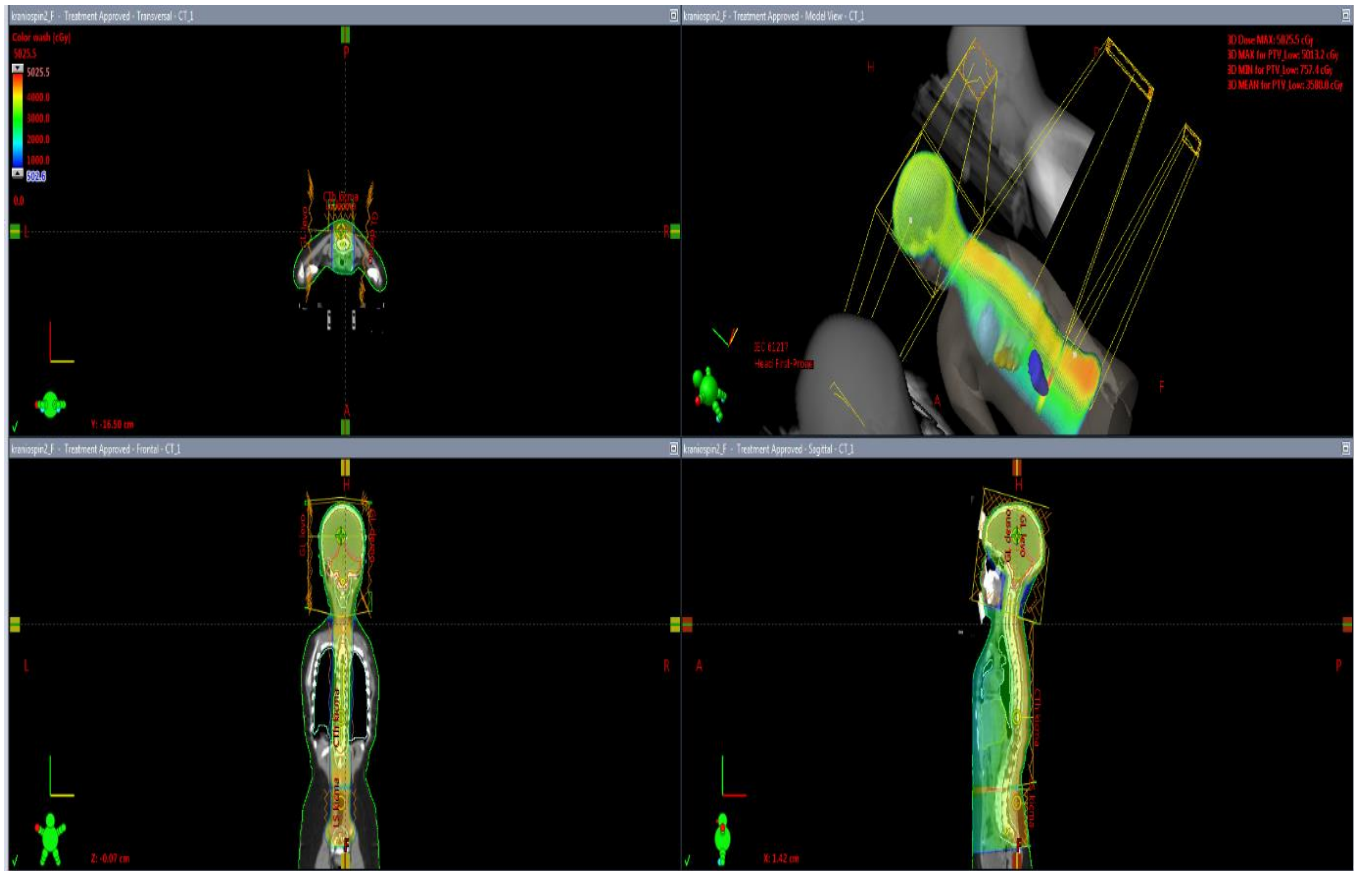
1.5.2.3. Volumetrijski modulirana lučna terapija - VMAT

Volumetrijski modulirana lučna terapija (engleski, *Volumetric modulated arc therapy* - VMAT) nova je tehnika radioterapije koja omogućava neprekidno isporučivanje doze zračenja na metu dok se radioterapijski aparat okreće oko pacijenta. Ova tehnika precizno oblikuje dozu zračenja prema tumoru, dok istovremeno minimizira dozu na organe koji okružuju tumor, organe od rizika. VMAT tehnika je slična IMRT tehnici po načinu na koji se doza zračenja menja - modulira tokom trajanja samog tretmana. VMAT isporučuje zračenje na linearnom akceleratoru pomoću konusnog zraka koji se neprekidno okreće oko pacijenta. Svaka rotacija naziva se lukom i može se koristiti jedan ili više

lukova. Lučni snopovi se mogu posmatrati kao veliki broj koplanarnih snopova sa minimalnim razmakom između njihovih centralnih osa, pa se optimalnim izborom njihovih uglova povećava stepen slobode u definisanju geometrije zračenja ciljnih volumena i organa od rizika. Tokom svake rotacije, konusni zrak kontinuirano oblikuje, modulira multilamelarni kolimator. Pored toga, brzina doze i brzina rotacije gentryja takođe su optimizovani da generišu visoko konformalnu raspodelu doze. Zračenje se dakle isporučuje samo na predviđeno područje, omogućavajući radijacionom onkologu da poštedi više okolnog zdravog tkiva. VMAT je posebno korisna radioterapijska tehnika za zračenje tumora u blizini osetljivih organa i može biti efikasan tretman za mnoge vrste maligniteta [46]. VMAT i IMRT su podjednako efikasni za poštedu normalnih tkiva. Međutim, vreme tretmana upotrebom VMAT tehnike je znatno kraće, što može biti posebno korisno kod pedijatrijske populacije jer smanjuje uticaj faktora pomeranja pacijenta tokom tretmana. VMAT planiranje i sam tretman su tehnički veoma zahtevni i zahtevaju visok nivo preciznosti. S druge strane, primenom VMAT tehnike zračenja povećava se volumen zdravog tkiva na koji je aplikovana niska doza zračenja (zračni volumen), što treba uzeti u obzir pri proceni rizika od nastanka sekundarnih tumora, izazvanih zračenjem, posebno u pedijatrijskoj populaciji [47].

1.5.2.4. Kraniospinalna radioterapija

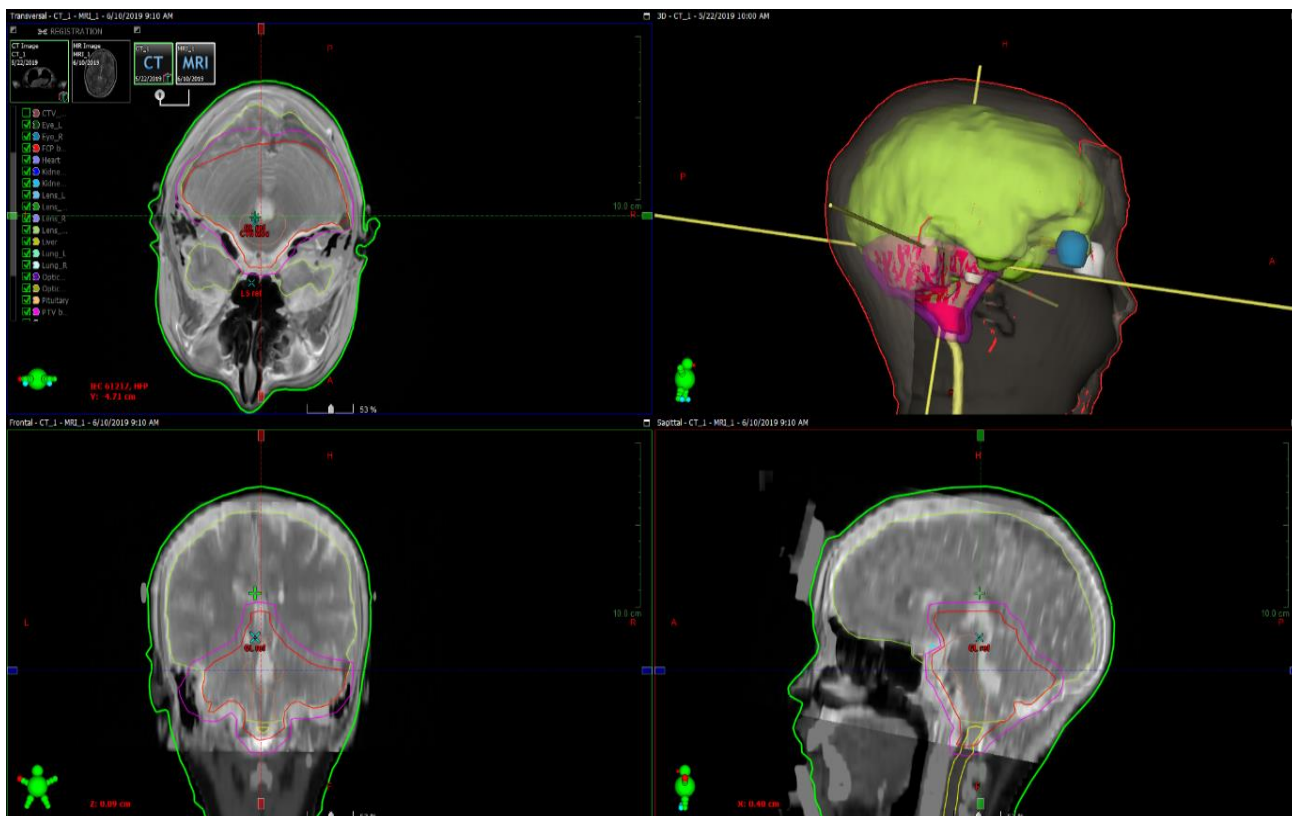
Zbog sklonosti ka leptomeningealnoj diseminaciji kod dece sa tumorima CNS-a vrlo često se primenjuje jedna od najsloženijih i najzahtevnijih tehnika u radioterapiji – tehnika kraniospinalne zračne terapije (engleski, *Cranio-spinal irradiation* - CSI). Pri korišćenju ove tehnike cela neuralna osovina treba da bude uključena u ciljni volumen (čitav mozak i kičmena moždina kao i čitav subarahnoidalni prostor). Pri primeni ove tehnike standardno se koriste dva opozitna lateralna kranijalna polja, sa jednim ili više kičmenih polja. Kranijalna polja se mogu centrirati na spoljašnjem kantsu da bi se smanjila divergencija u kontralateralnu očnom sočivu. Neophodna je zaštita lica, zuba, nosnih struktura i očnih sočiva. Velika pažnja se posvećuje obuhvatanju kribriiformne jame, temporalnih režnjeva i baze lobanje. Kod dece, kribriiformna jama često leži između očnih sočiva. U mnogim dosadašnjim serijama pacijenata lečenim od meduloblastoma je pokazano da je kribriiformna jama, u značajnoj meri, mesto izolovanih recidiva. Nije uvek moguće tretirati ciljni volumen i adekvatno zaštititi sočiva, u kom slučaju se prioritet daje tretiranju ciljnog volumena [48]. Pri korišćenju standardnih tehnika, divergencija donjih granica bočnih polja čitavog mozga je usklađena sa kranijalnom granicom gornjeg kičmenog polja. Tehnikom pokretnih spojeva između polja smanjuje se rizik od preklapanja polja i predoziranja ili subdoziranja na kičmenoj moždini. Ciljni volumen uključuje intrakranijalne i spinalne meningelane omotače koje se u donjem delu protežu do donje granice tekalne vreće. Za kaudalnu granicu polja, treba obratiti posebnu pažnju na završetak tekalne vreće. Donja granica spinalnog polja je generalno do sada bila postavljena na donju granicu drugog sakralnog pršljena. Međutim, postoje dokazi da donja granica tekalne vreće varira kod različitih pacijenta, te je neophodno da se donja ivica kičmenog polja određuje na osnovu MR imidžinga. Spinalno polje bi trebalo da bude dovoljno široko da obuhvati produžetke meningealnih omotača duž nervnih korenova, i stoga dovoljno široko da obuhvati intervertebralne otvore u lumbalnom području. Postoje tačne preporuke za delinaciju ciljnih volumena pri izvođenju visoko-precizne CSI [49]. Pacijenti se obično tretiraju u položaju supinacije ili pronacije imobilisani uz pomoć termoplastične maske za glavu. Telo takođe može biti imobilisano npr. u vakumskoj vreći. Propisana doza zavisi od kliničkog scenarija.

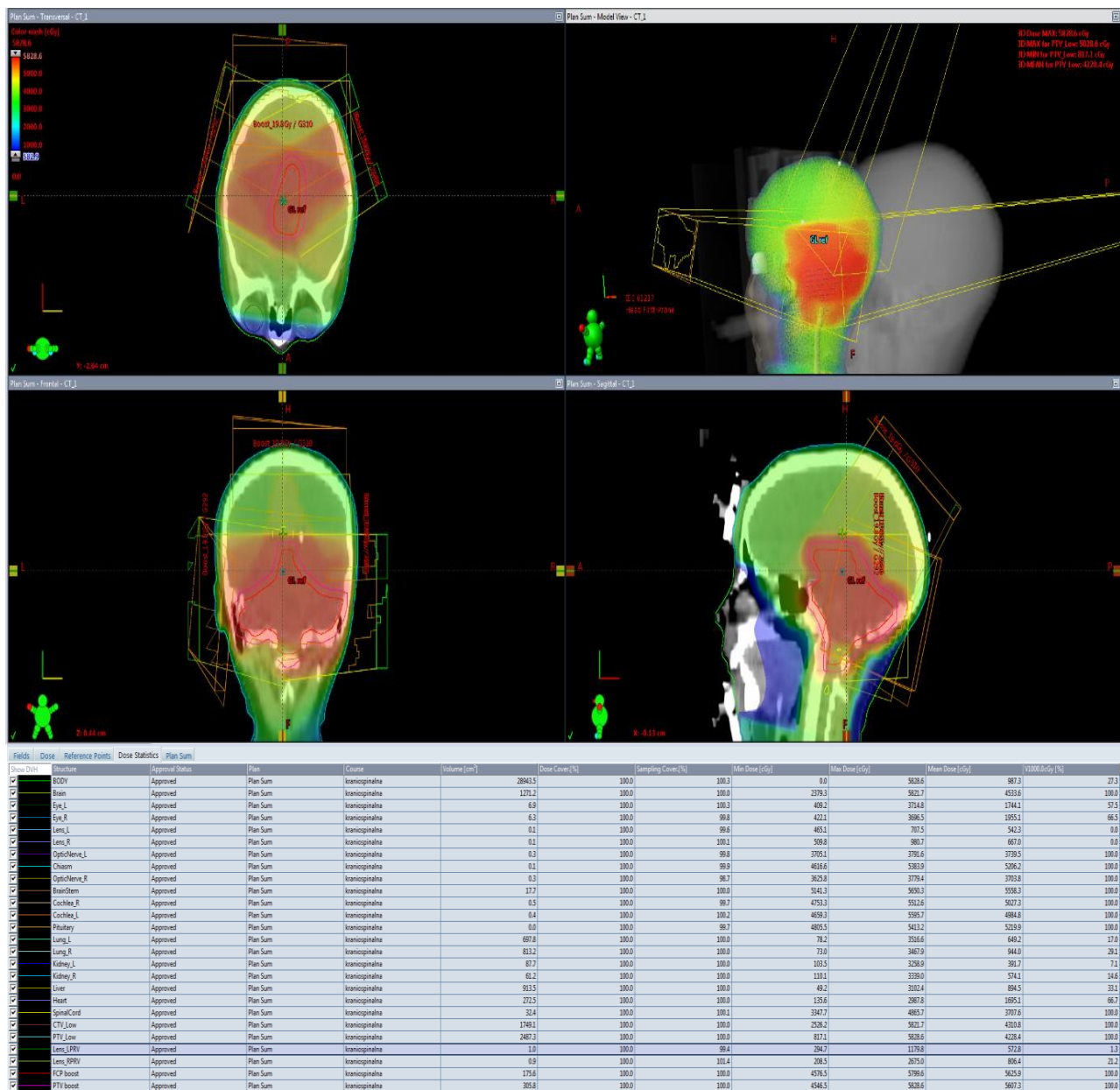


Slika 13. Delineacija ciljnih volumena i radioterapijski plan kraniospinalne zračne terapije deteta sa meduloblastomom (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

Tehnike CSI koje se koriste na različitim radioterapijskim odeljenjima se razlikuju u detaljima, ali su uglavnom zasnovane na ovim standardnim načelima. Pažljiva posvećenost detaljima u planiranju i isporuci CSI je od suštinskog značaja, a preciznost doprinosi mogućnosti izlječenja tumora. Neophodno je izbeći područja subdoziranja na spojevima polja i bilo kog dela intrakranijalnih ili spinalnih meningealnih omotača. Pokretni spoj između susednih polja je sigurnosna mera, koja smanjuje rizik od prekomernog ozračenja ili subdoziranja u cervikalnoj kičmenoj moždini, ako se tokom CSI razvije sistematska greška.

Nakon CSI sledi dodatna doza zračenja (engleski, *boost*) na ležište tumora ili zadnju lobanjsku jamu kod dece sa meduloblastomom. Kada se planira boost na zadnju lobanjsku jamu za meduloblastom, treba napomenuti da bi CTV trebalo da obuhvati meningealne omotače cele zadnje jame, zbog rizika od infiltracije meningealnih omotača u blizini primarnog tumora. U mnogim centrima, *boost* na zadnju lobanjsku jamu, kao i *boost* na ležište tumora planira se korišćenjem konformalnih tehnika, npr. posteriornih kosih polja koja smanjuju dozu zračenja na unutarnje uši, upotrebom IMRT ili VMAT. Tehnike CSI nastavljaju da se razvijaju i trebalo bi da inkorporiraju tehnički razvoj u imobilizacionim sredstvima, razvoj u planiranju i isporuci radioterapijskog tretmana.





Slika 14. Delineacija ciljnih volumena i radioterapijski plan dodatne doze zračenja (*boost-a*) na zadnju lobanjsku jamu deteta sa meduloblastomom (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

1.5.2.5. Dozimetrijske karakteristike radioterapijskog plana

Dozimetrijske karakteristike radioterapijskog plana podrazumevaju parametre koji se dobijaju analizom od strane radijacionog onkologa sa aspekta distribucije terapijske doze u tumoru ali i u organima od rizika na osnovu histograma doze i volumena (DVH). 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). Definicija konformalne terapije podrazumeva geometrijsku podudarnost zračnog volemena sa tkivom koje tretiramo. Ona zavisi od koncepta ciljnih (target) volumena uvedenih od strane međunarodnih preporuka za propisivanje i isporuku doze u transkutanoj radioterapiji poznatih kao

izveštaj ICRU 50 [42] i njegov suplement ICRU 62 [43]. ICRU preporuke koje se tiču ciljnih volumena prikazane su u Tabeli 1. One podrazumevaju homogenu pokrivenost ciljnih volumena propisanom terapijskom dozom zračenja, bez područja preteranog ozračivanja, takozvanih „vrućih tačaka“ (engleski, „hot spots“) ili područja podzračivanja, „hladnih tačaka“ (engleski, „cold spots“).

Tabela 1. ICRU 50/ ICRU 62 preporuke koje se odnose na ciljne volumene

PTV	CTV
V105 ≤ 5%	V105 ≤ 5%
V95 ≥ 95%	V95 ≥ 95%
V90 ≥ 100%	V90 ≥ 100%

(ICRU 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda MD 1993)

Organi pod rizikom su normalna tkiva u/ili neposrednoj blizini ciljnih volumena čija radijaciona osetljivost može značajno da utiče na planiranje zračne terapije i/ili veličinu date doze. Za različite organe i tkiva, kao i različite volumene uključene u zračni volumen, različita je i tolerancija na terapijsku dozu zračenja. Jedan od empirijskih kriterijuma tolerancije zdravih tkiva definisan je preko nivoa doze maksimalne tolerancije u odnosu na teške komplikacije. Za različita tkiva i organe definisana je minimalna tolerantna doza (TD 5/5) sa rizikom 5% i maksimalna tolerantna doza (TD 50/5) sa rizikom 50% za teška ireverzibilna oštećenja u prvih pet godina posle terapije [50]. U novije vreme se koristi QUANTEC (*The Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic summary*) koji definiše toleranciju zdravih tkiva u odnosu na volumen tkiva, primljenu dozu i moguću radijacionu toksičnost kod odraslih (Tabela 2) [51].

Tabela 2. Normofrakcionisana 3D CRT, QUANTEC (*The Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic summary*) preporuke koje se tiču organa od rizika unutar centralnog nervnog sistema

Organ od rizika	Volumen	Doza/Volumen	Dmax	Procenat toksičnosti	Ishod toksičnosti
Mozak			< 60 Gy 72 Gy 90 Gy	< 3% 5% 10%	Simptomatska nekroza
Moždano stablo	D1-10cc	≤ 59 Gy	< 54 Gy < 64 Gy	< 5% < 5%	Neuropatija ili nekroza
Optički nervi / hijazma			< 55 Gy 55 – 60 Gy	< 3 % 3 – 7%	Optička neuropatija

			> 60 Gy	>7 – 20%	
Kičmena moždina			50 Gy 60 Gy 69 Gy	0,2% 6% 50%	Mijelopatija
Kohlea	Srednja vrednost	≤ 45Gy		30%	Senzoneuralni gubitak sluha

Kod dece se suočavamo sa specifičnošću primene radioterapije u periodu rasta i razvoja, konkretne preporuke još uvek nisu precizno definisane. Pandan QUANTEC-u za pedijatrijsku populaciju predstavlja PENTEC (*Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic summary*), međunarodna kolaboracija oformljena 2019.godine koja sistematski ispituje toksičnost normalnih tkiva i organa na zračenje, na osnovu odnosa doze zračenja i volumena normalnog tkiva, kod pedijatrijskih onkoloških pacijenata koji se nalaze u period rasta i razvoja, a sve u cilju definisanja preporuka koje se mogu koristiti u kliničkoj praksi od strane pedijatrijskih radijacionih onkologa [52]. Precizne preporuke od strane PENTEC-a se očekuju u narednim godinama.

1.5.2.6. Pedijatrijska radijaciona onkologija

Iako se radioterapija standardno primenjuje u lečenju tumor mozga kod odraslih, ona ima svoje specifičnosti kada se primenjuje na organima i tkivima koja se nalaze u fazi rasta i razvoja u dečijem organizmu. Zračenje se koristi veoma oprezno kod odojčadi i mlađe dece zbog rasta i razvoja mozga. Starost deteta u vreme radioterapije mozga ima značajne reperkusije na razvoj kognitivnih funkcija zbog jonizujućim zračenjem izazvane inhibicije neurogeneze. Jedan od najvažnijih faktora koji utiče na povećanje rizika i težine dugoročnih neurokognitivnih sekvela jeste mlađi uzrast deteta pri dijagnozi. Zbog visokog rizika od neurokognitivne toksičnosti zračenja u veoma mladom uzrastu, radioterapija se u većini slučajeva izbegava i, ako je moguće, odlaže upotrebom hemioterapije. Prema najnovijim preporukama, starost dece kod kojih se preporučuje primena radioterapije je sve manja, uz modifikaciju ukupne tumorske doze i doze po frakciji, uz upotrebu savremenih tehnika radioterapije. Nažalost, dugotrajni neželjeni efekti radioterapije na CNS ostaju glavna poteškoća preživelim nakon tretmana dečijih tumora [53].

Pedijatrijska radijaciona onkologija ima svoje specifičnosti i zahteve u pogledu infrastrukture i organizacije. Rad pedijatrijskog radioterapijskog odeljenja zahteva koordinisan rad multidisciplinarnog tima: radijacionog onkologa, pedijatra, medicinskog fizičara, anesteziologa i radioterapijskog tehničara, u odgovarajućem okruženju uz primenu adekvatne opreme i procedura. Postoje internacionalne preporuke za optimalnu infrastrukturu, kojih se treba pridržavati pri planiranju, izgradnji i svakodnevnom radu pedijatrijskog radioterapijskog odeljenja [54-57]. Odavno je poznato da optimalna terapija za decu, adolescenate i mlade odrasle sa malignitetom treba da se sprovodi u specijalizovanim ili referentnim centrima [58]. Pokazano je da dete sa malignitetom ima najveću šansu da preživi ukoliko je dijagnostikovano i lečeno od strane ekspertskeg tima, specijalno edukovanog za rad sa decom, što omogućava brzo započinjanje odgovarajuće terapije i dovodi do maksimalnog smanjenja toksičnosti i komplikacija. Na osnovu internacionalnih preporuka definisana je neophodna radioterapijska oprema za rad sa pedijatrijskom populacijom, kao i njen broj. Pri tretmanu dece preporučuje se korišćenje savremenih tehnika, da bi se izbeglo ozračivanje zdravih tkiva u što većoj meri. U odnosu na tretman odraslih, priprema i izvođenje radioterapije kod dece zahteva mnogo više vremena. Medicinsko osoblje mora da roditeljima dece sa malignitetom da sveobuhvatnu informaciju o dijagnozi i terapiji njihovog deteta, kao i mogućim neželjenim efektima tretmana [59]. Svakom detetu

ili adolescentu sa malignitetom, kao i njegovoj porodici treba ponuditi psihološku podršku. Psihološka priprema deteta putem različitih pisanih, audio- ili video materijala i razgovora, a kod veoma mladih pacijenata neophodna procedura anestezije prilikom izvodjenja zračenja, predstavljaju specifičnosti pedijatrijske radijacione onkologije.

Praćenje ranih i kasnih neželjenih efekata radioterapije je od velike važnosti kod lečenja dece sa malignim tumorima. Preporučuje se da se praćenje obavlja u istom medicinskom centru i nakon određene granice za pedijatrijsku dob.

S obzirom na kompleksnost pedijatrijske radijacione onkologije ona može biti organizovana samo u radioterapijskim centrima koji mogu odgovoriti visokim standardima i koji poseduju visokotehnološku infrastrukturu i stručan, multidisciplinarni kadar sa iskustvom u ovoj oblasti.

1.5.3. HEMIOTERAPIJA

Hemioterapija je tretman lekovima koji koristi različite hemijske supstance kojima se uništavaju tumorske ćelije. Lekovi koji se nazivaju citostatici blokiraju rast i deobu ćelija koje se ubrzano dele. Ovi lekovi utiču na maligne ćelije, ali i na zdrave ćelije organizma koje imaju osobinu brze deobe, kao što su hematopoetske ćelije u koštanoj srži, ćelije epitela creva, ćelije folikula dlaka, reproduktivne ćelije. Upravo oštećenja zdravih ćelija izazivaju neželjene efekte hemioterapije.

Lekari obično daju hemoterapiju u ciklusima. Svaki ciklus obično traje nekoliko dana i nakon njega sledi period oporavka, da bi se telu i zdravim ćelijama dalo vreme da se oporave. U slučaju pojave neželjenih efekata naredni ciklus se može ili odložiti do sanacije tegoba, ili se dati redukovanom dozom.

Postoji više izazova u lečenju CNS tumora hemioterapijom, uključujući prevazilaženje krvno-moždane barijere koja je dizajnirana da spreči prodiranje toksičnih agenasa u CNS. Hemoterapija se, uprkos tome, koristi u lečenju različitih tipova tumora mozga. Hemoterapija se može primeniti u obliku tableta (oralno), intravenski ili intratekalno. Neki od hemioterapijskih agenasa koji se koriste za lečenje dece sa tumorima mozga su: karboplatina, karmustin (BCNU), cisplatina, ciklofosamid, etopozid, lomustin (CCNU), metotreksat, temozolomid, tiotepa, vinkristin. Ovi lekovi se mogu koristiti sami ili u različitim kombinacijama, u zavisnosti od vrste tumora mozga [60].

Hemioterapija za tumore mozga u detinjstvu može se koristiti u različitim situacijama.

- Niske doze hemioterapije se koriste tokom dužeg perioda u pokušaju da se uspori ili zaustavi rast neresektabilnog tumora niskog gradusa. Budući da bi trajanje lečenja potencijalno moglo biti godinama, ova terapija mora biti dobro podnošljiva i dizajnirana da minimizira dugotrajnu toksičnost.

- Hemioterapija u višim dozama se koristi kao adjuvantna (posle) ili neoadjuvantna (pre) određenog tretmana kako bi se poboljšao ishod lečenja operacijom i/ili zračenjem. Klasičan primer je meduloblastom, gde će pacijenti imati veće šanse za preživljavanje ako dobiju hemioterapiju nakon operacije i zračenja [61].

- Visoke doze hemioterapije sa više agenasa koriste se za lečenje odojčadi i male dece kako bi se sprečila ili odložila potreba za zračnom terapijom. U protekle 2 decenije ovaj pristup lečenju se koristio s određenim uspehom, a mnogi protokoli koriste autologu transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze kako bi pomogli deci da se oporave od toksičnosti na koštanoj srži izazvane hemioterapijom. Mora se priznati da su ovi tretmani akutno toksičniji i stope preživljavanja mogu biti niže od standardnih

tehnika zračenja, ali za najmlađe pacijente terapija mora biti u ravnoteži s razornim dugoročnim efektom zračne terapije [62].

- Još jedna upotreba hemioterapije je u ulozi radioterapijske potencijacije. Pacijenti primaju dnevnu ili nedeljnu hemioterapiju konkomitantno, tokom terapije zračenjem, kako bi povećali njenu efikasnost kod nekih tumora.

Nakon što je godinama korišćena tradicionalna citotoksična hemioterapija, polje neuro-onkologije se razvija u potrazi za upotrebom ciljane terapije i bioloških agenasa. Kako su istraživači saznali više o promenama u unutrašnjem funkcionisanju ćelija koje izazivaju tumore ili pomažu malignim ćelijama da rastu, razvili su se novi lekovi koji ciljaju ove promene. Ciljana (target) terapija i imunoterapija deluje drugačije od standardne hemioterapije. Ponekad ovi lekovi deluju kada citostatici ne deluju, i često imaju drugačije neželjene efekte. Mnogi noviji lekovi su dizajnirani da ciljaju poznate puteve u signalizaciji tumorskih ćelija, umesto da se oslanjaju na nespecifičnu toksičnost za ćeliju. Inhibitori tirozin kinaze, histon deacetilaze, *sonic hedgehog* puta (SHH) predstavljaju samo nekoliko primera koji se istražuju u kliničkim ispitivanjima. Drugi pristup, kao što je upotreba "antiangiogenog" antitela na vaskularni endotelijalni faktor rasta, bevacizumab, se dobro pokazao u određenim bolestima [63]. Ova terapija još uvek nema veliku ulogu u lečenju tumora mozga, ali neki od lekova mogu biti od pomoći za određene vrste tumora. Klinička ispitivanja imaju za cilj da saznaju više o sigurnosti i delotvornosti novih agenasa. U toku su i klinička ispitivanja kako bi se istražila virusna i genetička terapija u lečenju tumora mozga, direktno inficirajući tumorske ćelije ili stimulišući imuni sistem kao način ciljanja tumorskih ćelija.

1.6. NEŽELJENI EFEKTI LEČENJA TUMORA MOZGA DECE

Pri lečenju tumora mozga u dečijem uzrastu predmet najveće zabrinutosti predstavljaju neželjeni efekti, posebno kod veoma mlade dece. Faktori koji mogu uticati na pojavu neželjenih efekata, sem radioterapije, predstavljaju direktne i indirektne efekte samog tumora i efekte operacije, kao i efekte hemioterapije. Zbog svoje lokalizacije, pojedini pedijatrijski tumori mozga, kao i način njihovog lečenja, mogu uzrokovati značajno dugotrajno oštećenje intelektualnih i neuroloških funkcija. Nažalost, dugotrajni neželjeni efekti ostaju glavna poteškoća nakon tretmana dečijih tumora. Deca se suočavaju sa posledicama ili samog tumora mozga ili terapije ili, vrlo često, njihove kombinacije.

Kontinuirano praćenje je od suštinskog značaja za dete sa dijagnozom tumora mozga. Redovno praćenje je neophodno tokom i nakon lečenja zbog pravovremenog otkivanja recidiva tumora/progresije bolesti, kao i otkrivanja i upravljanja neželjenim efektima lečenja. Redovni kontrolni pregledi dece, koji uključuju krvnu sliku, laboratorijske analize, hormonalni status, adekvatne snimke mozga i/ili kičmene moždine (CT/MR), izvode se periodično tokom i nakon završenog lečenja tumora mozga.

Rehabilitacija zbog oslabljene motoričke sposobnost i mišićne snage može biti potrebna tokom dužeg vremenskog perioda. Logopedi, fizikalni i radni terapeuti mogu biti uključeni u neki oblik rehabilitacije. Fizička, radna i govorna terapija mogu pomoći u poboljšanju snage, funkcije i brzine oporavka dece posle lečenja tumora mozga.

1.6.1. NEŽELJENI EFEKTI HIRURGIJE

Proces oporavka nakon hirurške intervencije je različit za svako dete. Neki pedijatrijski pacijenti mogu biti dobro nakon operacije, dok neki mogu doživeti privremene poremećaje funkcije, kao što je slabost mišića. U većini slučajeva, ovo nestaje ubrzo nakon operacije, osim ako nije bilo značajnog trajnog oštećenja mozga pre nego što je detetu postavljena dijagnoza. Sindrom cerebelarnog mutizma je redak postoperativni sindrom koji se obično javlja 1 do 2 dana nakon resekcije tumora zadnje lobanjske jame; sastoji se od smanjenja govora koje napreduje do mutizma, emocionalne nestabilnosti, hipotonije, kao i poremećaja balansa i hoda. Nije utvrđeno šta prouzrokuje ovo stanje, dovodi se u vezu sa preoperativnom invazijom moždanog stabla od strane tumora [64]. Iako se deca mogu potpuno oporaviti, oporavak može biti produžen, a pojedina ostaju sa trajnim posledicama neurokognicije i emocionalne disregulacije.

1.6.2. TOKSIČNOST I NEŽELJENI EFEKTI RADIOTERAPIJE

Poznato je da terapijske doze jonizujućeg zračenja uzrokuju značajne povrede mozga u razvoju. Kao što se može očekivati, ozbiljnost ovog uticaja je obrnuto proporcionalna starosti deteta.

Akutni neželjeni efekti se javljaju tokom same primene radioterapije. Mučnina, povraćanje, glavobolja, javljaju se kod dece kao i kod odraslih osoba, i generalno tretiraju na sličan način – adekvatnom oralnom ili intravenoznom antiedematoznom terapijom. Na koži zračnog predela se mogu javiti osećaj toplote, crvenilo, perutanje, vlažna deskvamacija, kao i lokalizovani gubitak kose (alopecija). Neophodno je uključiti negu kože zračne regije. Gubitak kose je najčešće prolaznog karaktera.

Subakutni neželjeni efekti se javljaju nekoliko nedelja do meseci po sprovedenom zračenju i uključuju:

- Sindrom somnolencije pojavljuje se kod najmanje 50% dece oko 6 nedelja nakon zračenja kranijuma i verovatno je povezan sa privremenom demijelinizacijom.
- Lermitt-ov znak (engleski, *Lhermitte's sign*) se sastoji od simptoma sličnih električnom šoku koji iradira niz kičmu i duž ekstremiteta. Može pratiti zračenje gornje kičmene moždine. U prva 2 meseca nakon radioterapije tumora mozga, deca mogu imati prolazno pogoršanje neuroloških simptoma i znakova.

Kasni (dugoročni) neželjeni efekti se javljaju više godina po sprovedenom lečenju i uključuju:

- Radionekroza mozga je retka pri dozama ispod 60 Gy, i obično se javlja sa latentnim periodom od 6 meseci do 2 godine. Ona je rezultat direktnog dejstva na glijalno tkivo. Ekstremno retko se primenjuje doza od 60 Gy na bilo koji deo CNS-a kod dece i za radikalno lečenje dece sa tumorima mozga, vrlo retko doza prelazi 54-59,4 Gy. Klinički efekti radionekroze variraju u zavisnosti od lokalizacije u CNS-u i najrazorniji su u kičmenoj moždini [65].
- Nekrotizirajuća leukoencefalopatija može se videti kada je kranijalno zračenje praćeno visokom dozom metotreksata. Kliničke karakteristike uključuju ataksiju, letargiju, epilepsiju, spastičnost i parezu.

- Neurokognitivni efekti kranijalne radioterapije su do sada opšte poznati. Mnogi preživeli pacijenti razvijaju kasne sekvele u vidu kognitivne disfunkcije, neuropsiholoških i emocionalnih poremećaja. Kognitivna oštećenja su česta, a neuropsihološki deficiti utiču na kasniji kognitivni razvoj i usvajanje novih veština. Uticaj zračenja na neurokognitivni ishod je kompleksan i zavisi od više faktora. Neurokognitivne funkcije koje su najčešće oštećene nakon radioterapije su pažnja, pamćenje, učenje, što utiče na funkcionisanje i uspeh u daljem školovanju. Podaci su pokazali da u poređenju sa braćom i sestrama, deca tretirana sa 24 Gy profilaktičkog kranijalnog zračenja kod leukemija pokazuju približan pad koeficijenta inteligencije (engleski, *Intelligence quotient* – IQ) za 12 bodova. Nakon viših doza zračenja koje se primenjuju za tumore mozga, povećan je rizik od teškoća pri učenju i poremećaja u ponašanju. Puna doza zračenja na mozak odojčadi verovatno će dovesti do mentalne retardacije i potrebe za doživotnom pomoći pri obavljanju osnovnih potreba. Kod malog deteta može doći do merljivog pada IQ-a za otprilike 20-30 bodova, što rezultira značajnim poteškoćama u učenju. Važan faktor rizika za pojavu i težinu neurokognitivnih dugoročnih neželjenih efekata je uzrast pri dijagnozi [66]. Drugi faktori uključuju direktan ili indirektan uticaj tumora, dugogodišnju upotrebu antiepileptičke terapije, parametre tretmana sa većim dugoročnim neželjenim efektima kod zračenja celog mozga u odnosu na parcijalno zračenje mozga, istovremenu upotrebu nekih hemioterapijskih sredstava i karakteristike pacijenta pre bolesti kao što su inteligencija i kvalitet obrazovanja.

- Oštećenje sluha je najčešći neurosenzitivno oštećenje i nastaje zbog zračenja unutrašnjeg uha tokom sprovođenja *boost*-a na zadnju lobanjsku jamu kao i zbog upotrebe cisplatine. Hipoakuzija može biti unilateralna ili bilateralna. Nakon radioterapijskog tretmana, neophodno je redovno kontrolisati sluh dece audimetrijski [67].

- Endokrinološki deficiti nakon radioterapije su česti i manifestuju se mesecima i godinama nakon zračenja. Stoga, neophodno je redovno praćenje endokrine funkcije lečene dece. Posebno je značajan rizik od deficijencije hormona rasta i drugih hormona hipofize nakon zračenja tumora CNS-a. Takođe, povećan je i rizik od sekundarnog hipotireoidizma, nakon kraniospinalne zračne terapije. Standardni tretman sastoji se od supstitucione terapije [68]

- Kod dece kod koje se primenjuje kraniospinalna radioterapija, javiće se sekvele u vidu skraćivanja kičmenog stuba kao direktan uticaj zračenja na rast kostiju kičme, pa samim tim i niži rast kod ove dece.

- Kod dece koja se zrače kraniospinalnom tehnikom povećan je rizik od razvoja katarakte, zbog neophodnog ozračivanja kribriiformne fose koja se nalazi u neposrednoj blizini očiju, posebno kod mlađe dece. Ovaj problem se sanira operativnim putem, ugradnjom veštačkog očnog sočiva.

- Vaskularne komplikacije nastaju zbog ubrzanog procesa ateroskleroze i vaskularne insuficijencije koja se javlja na malim i velikim krvnim sudovima mozga. Pacijenti su pod povećanim ritikom za javljanje tranzitornog ishemijskog ataka i cerebrovaskularnog insulta u odnosu na opštu populaciju [69].

- Sekundarni tumori su tumori koji se javljaju u zračnom volumenu, posle određenog latentnog perioda nakon tretmana i druge su patohistološke forme u odnosu na primarni malignitet. Još jedan važan faktor koji treba uzeti u obzir prilikom planiranja zračnog tretmana dece je to da je rizik za pojavu sekundarnih maligniteta izazvanih zračenjem veći kod dece nego kod odraslih. Ovo je možda posledica povećane osetljivosti normalnog tkiva na mutagene efekte zračenja u mlađem uzrastu, veće

proliferacije ćelija u ranim stadijumima rasta i razvoja, ili genetičkih promena povezanih i sa pojavom primarnog maligniteta. Dete koje preživi primarni tretman ima mnogo godina pred sobom u kojima može da razvije sekundarni malignitet. Najčešće se javljaju meningeomi, ali mogu se pojaviti i visokogradusni gliomi, koji imaju lošu prognozu [70].

1.6.3. TOKSIČNOST I NEŽELJENI EFEKTI HEMIOTERAPIJE

Hemioterapijski agensi takođe mogu izazvati neželjene efekte. Oni zavise od vrste i doze lekova, kao i trajanja lečenja. Mogući neželjeni efekti mogu uključivati:

- Gubitak kose (alopeciju)
- Mukozitis
- Gubitak apetita
- Mučninu i povraćanje
- Dijareju
- Povećanu šansu za infekcije (zbog niskog broja leukocita)
- Petehije, hematome ili krvarenja (zbog niskog broja trombocita)
- Umor (zbog niskog broja eritrocita ili drugih faktora)

Neki od najefikasnijih lekova koji se koriste protiv tumora mozga obično imaju manje neželjenih efekata od drugih uobičajenih hemioterapijskih sredstava, ali se oni ipak mogu javiti. Većina neželjenih efekata obično nestaje kada se tretman završi. Lekar i ceo tim pažljivo prate bilo kakvu pojavu neželjenih efekata i daju lekove za njihovo ublažavanje. Na primer, mogu se davati lekovi koji pomažu u sprečavanju ili smanjenju mučnine i povraćanja, itd.

Neki citostatici mogu imati i druge, manje uobičajene neželjene efekte. Hemioterapija može dovesti do sekundarnih maligniteta. Najčešći oblik je leukemija povezana s lečenjem upotrebom lekova kao što su etopozid i ciklofosfamid. Alkilirajući agensi, kao što je ciklofosfamid, takođe mogu imati uticaj na plodnost i rezultirati ranom menopauzom. Savetovanje o plodnosti pre lečenja treba ponuditi svim pacijentima kao važnu komponentu planiranja tretmana. Lekovi koji sadrže platinu važni su u lečenju tumora mozga, ali daju povećan rizik od senzorneuralnog oštećenja sluha i oštećenja bubrega. Iako se periferne neuropatije obično povlače nakon prestanka uzimanja lekova kao što su vinkristin ili cisplatina, ovi efekti povremeno mogu biti trajni. Antraciklini (kao što je doksorubicin) se ređe koriste u lečenju tumora mozga u poređenju s drugim pedijatrijskim malignitetima, ali izloženost ovim lekovima je povezana s dugotrajnom kardiotoksičnošću. Nakon primene ovih lekova periodično se kontrolišu funkcije organa na kojima se potencijalno može javiti oštećenje [71,72].

Manje se zna o dugotrajnoj toksičnosti novijih agenasa kod dece, kao što su lekovi koji ciljaju molekularne puteve uključene u rast tumora, ili lekovi koji ciljaju sposobnost tumora da stvori sopstvenu vaskularizaciju. Čak i ako novi lek nije citotoksičan poput klasične hemioterapije, mogao bi imati potencijal za jedinstvene i još snažnije toksičnosti za dete koje raste i razvija se. Stoga je sve važnije pratiti mlade pacijente koji su dugoročno bili izloženi novim agensima, kako bi se razumeo multifaktorijski uticaj koji novi lekovi imaju na rast i razvoj dece.

1.7. PROGNOZA TUMORA MOZGA DECE

Prognoza u velikoj meri zavisi od tipa tumora, proširenosti bolesti, veličine i lokalizacije tumora, prisustva ili odsustva metastaza, odgovora tumora na terapiju, starosti i opšteg zdravlje deteta. Savremenom terapijskim pristupom značajno su poboljšani rezultati lečenja i preko polovina dece ima dugogodišnje preživljavanje. Kao i kod svake maligne bolesti, prognoza i dugoročno preživljavanje mogu se značajno razlikovati od pojedinca do pojedinca. Brza medicinska intervencija i agresivna terapija su važni za najbolju prognozu.

Različiti klinički, patohistološki i terapijski parametri su ispitivani kao mogući prognostički pokazatelji koji bi mogli imati uticaj na kreiranje optimalnog terapijskog pristupa. Za neke od parametara je već pokazana veza sa nepovoljnijim ishodom, kao što su prisustvo i težina neuroloških simptoma, lokalizacija tumora uz elokventne moždane strukture, patohistološki tip tumora većeg gradusa prema WHO klasifikaciji i stepen proširenosti bolesti [73,74]. Klinički podaci pokazuju direktnu i nesumnjivu vezu između stepena hirurške resekcije i trajanja kontrole većine tumora mozga. Nažalost, hirurška resekcija je često limitirana zbog slabe demarkacije tumora i infiltrativnog načina rasta tumorskih ćelija [75].

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su sledeći:

1. Analiza ishoda lečenja ispitivanih pedijatrijskih pacijenata sa dijagnostikovanim primarnim tumorom mozga u odnosu na ukupno preživljavanje, preživljavanje bez znakova bolesti i preživljavanje do pojave progresije bolesti
2. Analiza prediktivne vrednosti kliničkih parametara
3. Analiza prediktivne vrednosti patohistoloških parametara
4. Analiza dozimetrijskih parametara radioterapijskog plana

3. MATERIJAL I METODE

3.1. PACIJENTI

Istraživanje je dizajnirano po tipu kohortne studije. U studiju su uključeni svi pedijatrijski pacijenti sa dijagnozom primarnog tumora mozga, koji su lečeni na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS) u period od januara 2007. do decembra 2016.godine, a koji ispunjavaju kriterijume za uključivanje u istraživanje.

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje su:

1. patohistološki i/ili radiološki postavljena dijagnoza primarnog tumora mozga, i
2. uzrast pacijenta 0-18 godina.

U analizu nisu uključeni pedijatrijski pacijenti sa tumorima mozga koji su lečeni samo operativnim putem na Klinici za neurohirurgiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, pacijenti sa nepotpunom medicinskom dokumentacijom, kao ni pacijenti sa radioterapijom mozga u ličnoj anamnezi (u cilju isključenja pacijenata sa sekundarnim neoplazmama).

Od 215 dece i adolescenata sa tumorima mozga primljenih u naš Institut u periodu od januara 2007. do decembra 2016. godine, trideset i pet pacijenata je isključeno iz dalje analize prema gore navedenim kriterijima, bilo zbog nepotpune medicinske dokumentacije ili prethodne radioterapije mozga u anamnezi. Još tri pacijenta su odbila lečenje, tri su bila u previše lošem stanju da bi izdržala lečenje, a jedan pacijent je nastavio lečenje u inostranstvu. Za analizu su identifikovana 173 pacijenta.

Svim pacijentima je prethodno postavljena dijagnoza histopatološkom analizom, osim pacijenata sa tumorima moždanog stabla, koji su dijagnostikovani samo putem MR snimanja. Kod pacijenata pogodnih za operativno lečenje primarno je sprovedena hirurška intervencija to tipu biopsije, redukcije, subtotalne ili totalne resekcije tumora u Klinici za neurohirurgiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Po dobijanju definitivnog patohistološkog nalaza prema WHO klasifikaciji, lečenje je nastavljano primenom zračne i/ili hemioterapije u našoj ustanovi. Svi pacijenti uključeni u naše istraživanje podvrgnuti su adjuvantnoj terapiji – radioterapiji ili hemioterapiji, ili su primali oba terapijska modaliteta, u IORS-u.

Ovo istraživanje je odobreno od strane Etičke komisije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, rešenjem br. 2650/X-5.

Klinika za neurohirurgiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije i IORS su nacionalni referentni centri za lečenje tumora mozga dece. Svaki pedijatrijski pacijent u Srbiji za koga se sumnja da ima tumor mozga prima se u ove bolnice, kako bi se potvrdila dijagnoza i osmislila strategija lečenja od strane zajedničkog multidisciplinarnog tima. Naš multidisciplinarni tim za tumore CNS-a u detinjstvu ima redovne nedeljne sastanke i u stalnoj je komunikaciji. Nijedna odluka o tretmanu dece sa tumorima mozga ne donosi se bez znanja i saglasnosti svih članova tima.

3.2. KLINIČKI PARAMETRI

Klinički parametri koji su retrospektivno prikupljeni iz istorija bolesti naših pacijenata su: demografske karakteristike (uzrast pacijenata u vreme postavljanja dijagnoze, pol), prethodna anamneza malignih bolesti i lečenja, naslednih genetičkih sindroma, trajanje simptoma pre definitivne dijagnoze postavljene operacijom/neuroimidžingom (za pacijente koji nisu operisani) u danima, prezentacija bolesti sa ili bez epileptičkih napada, simptoma/znakova povišenog intrakranijalnog pritiska (mučnina, povraćanje, glavobolja), neurološkog deficita (hemipareza, ataksija, paraliza kranijalnih nerava, disfazija...), hormonskih abnormalnosti (nedostatak hormona rasta, prerani pubertet, nedostatak hormona štitaste žlezde, sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona...), patohistološki podtip tumora, lokalizacija tumora identifikovana neuroimidžingom, stepen proširenosti bolesti na osnovu učinjenih dijagnostičkih procedura (MR evaluacija, citologija likvora), karakter hirurške intervencije, detalji primene radio- i hemioterapije.

Pacijenti su grupisani prema uzrastu (≤ 3 , 4–7, 8–13 i ≥ 14 godina), kao i prema lokalizaciji tumora (supratentorijalni, infratentorijalni ili sa zahvatanjem oba kompartmenta), kako bi se odredio uticaj navedenih parametara. Tumori su smatrani supratentorijalnim ako su zahvatili moždane hemisfere, duboke cerebralne strukture, treću ili lateralnu moždanu komoru, supraselarnu ili pinealnu regiju, dok su smatrani infratentorijalnim ako su bili lokalizovani u malom mozgu, moždanom stablu ili četvrtoj komori. Ako je tumor zahvatao *per continuitatem* barem jednu od lokalizacija u supratentorijalnom i infratentorijalnom kompartmentu, smatrali smo da ovi tumori zahvataju oba kompartmenta, te su supra- i infratentorijalni.

Kod pacijenata koji su podvrgnuti operaciji, iskusni neuropatolog postavio je histopatološku dijagnozu na osnovu WHO klasifikacije iz 2007. godine [34], budući da se revidirana molekularna klasifikacija pojavila 2016. godine [35].

Karakter hirurške intervencije određen je na osnovu operativnog nalaza i nalaza postoperativno učinjenog MR pregleda, kao totalna ili kompletna resekcija (engleski, *Gross total resection* - GTR) i nekompletna resekcija (engleski, *Non-gross total resection* - NGTR), koja se sastojala od subtotalne resekcije (engleski, *Subtotal resection* - STR), redukcija tumora (engleski, *Tumor reduction* -TR) ili samo biopsije (engleski, *Biopsy* - B). U Tabeli 3 prikazani su detalji u određivanju karaktera hirurške intervencije. GTR je dodeljivana pacijentima samo kada se izveštaj neurohirurga i izveštaj radiologa nakon neuroimidžinga slože u stavu da nema rezidualnog tumora nakon operacije.

Tabela 3. Definicija karaktera hirurške intervencije kombinacijom neurohirurškog izveštaja i neuroimidžinga

Karakter hirurške intervencije	Neurohirurški izveštaj	Neuroimidžing
Totalna resekcija (GTR)	Tumor u celosti odstranjen	Bez vidljivog tumora, bez pojačanja intenziteta signala
Subtotalna resekcija (STR)	Tumor u celosti odstranjen ili mali tumorski rest ($<1,5\text{cm}^3$), moguća lokalna tumorska infiltracija	Prstenasto pojačanje intenziteta signala operativnog kavuma, moguća lokalna tumorska infiltracija, bez merljivog rezidualnog tumora

Redukcija tumora (TR)	Tumorski rest ($\geq 1,5\text{cm}^3$)	Rezidualni tumor merljivih dimenzija
Biopsija (B)	Uzet samo uzorak tumora za patohistološku analizu	Bez značajnih promena u dimezijama/volumenu tumora u odnosu na preoperativni imidžing

Pri prijemu u IORS svakom pacijentu je dodeljen skor neurološke funkcije (engleski, *Neurologic Function Score – NFS*) od 0 do 4 (Tabela 4) na osnovu težine neuroloških simptoma.

Tabela 4. Skor neurološke funkcije (NFS)

Skor neurološke funkcije (NFS)	Definicija
0	Bez neuroloških simptoma, potpuno aktivan, nepotrebna pomoć
1	Blagi neurološki simptomi i znaci, potpuno aktivan, nepotrebna pomoć
2	Umereni neurološki simptomi i znaci, potpuno aktivan, potrebna pomoć
3	Umereni do teški neurološki simptomi i znaci, nije u potpunosti aktivan, potrebna pomoć
4	Teski neurološki simptomi i znaci, neaktivan, zahteva kompletnu pomoć

Na osnovu MR snimanja mozga i kičme nakon operacije i citološkog pregleda likvora, stepen proširenosti bolesti je klasifikovan u tri kategorije nakon prijema u IORS: bez bolesti nakon operacije (engleski, *No Evidence of Disease - NED*), lokalna rezidualna bolest (engleski, *Local Residual Disease - LRD*) ili diseminovana bolest (engleski, *Disseminated Disease - DD*) - mikro i/ili makro-diseminacija. Pacijenti sa NED stadijumom imali su citološki pregled likvora negativan na maligne ćelije i MR mozga i kičme bez znakova rezidualne bolesti ili diseminacije. Pacijenti sa LRD stadijumom imali su rezidualni tumor na MR mozga bez prisustva diseminacije u likvoru ili na MR mozga i kičme. Ako je pacijent imao citologiju likvora pozitivnu na maligne ćelije (mikro-diseminacija) ili su uočeni metastatski depoziti na MR mozga i/ili kičme (makro-diseminacija), pacijent je pripao DD stadijumu (Tabela 5).

Tabela 5. Definicija stepena proširenosti bolesti kombinacijom citološkog pregleda likvora i neuroimidžinga

Proširenost bolesti	Definicija
Bez bolesti (NED)	Citološki pregled likvora negativan na maligne ćelije i MR mozga i kičme bez znakova rezidualne bolesti ili diseminacije
Lokalna rezidualna bolest (LRD)	Citološki pregled likvora negativan na maligne ćelije i MR mozga sa rezidualnim tumorom, MR mozga i kičme bez diseminacije
Diseminovana bolest (DD)	Citološki pregled likvora pozitivan na maligne ćelije (mikro-diseminacija) ili MR mozga i/ili kičme sa metastatskim depozitima (makro-diseminacija)

Pacijentima sa tumorima germinativnih ćelija određivano je i povišeno prisustvo tumorskih markera u serumu i likvoru (α -fetoprotein i β -humani horionski gonadotropin).

Ako je primenjena hemioterapija kod naših pacijenata, administrirana je u različitim režimima u zavisnosti od histopatološke dijagnoze, uzrasta pacijenta, stadijuma bolesti itd., prema tadašnjem međunarodnom protokolu kao neoadjuvantna (pre radioterapije), konkomitantna (u toku radioterapije) i adjuvantna (nakon radioterapije).

3.3. RADIOTERAPIJSKI PARAMETRI

Od radioterapijskih parametara prikupljani su vreme proteklo od operacije do početka zračne terapije u danima, primenjena radioterapijska tehnika, administrirana tumorska doza (TD), doza po frakciji, ukupno trajanje zračne terapije, podaci o pauzi u zračnom tretmanu i kompletiranosti planirane terapije. Prema kriterijumima Onkološke grupe koja se bavi radijacionom toksičnošću (engleski, *Radiation Toxicity Oncology Group* - RTOG) određen je stepen akutne radijacione toksičnosti primenjene radioterapije kod svakog pacijenta (Tabela 6) [76].

Tabela 6. RTOG (*Radiation Toxicity Oncology Group*) kriterijumi akutne radioterapijske toksičnosti

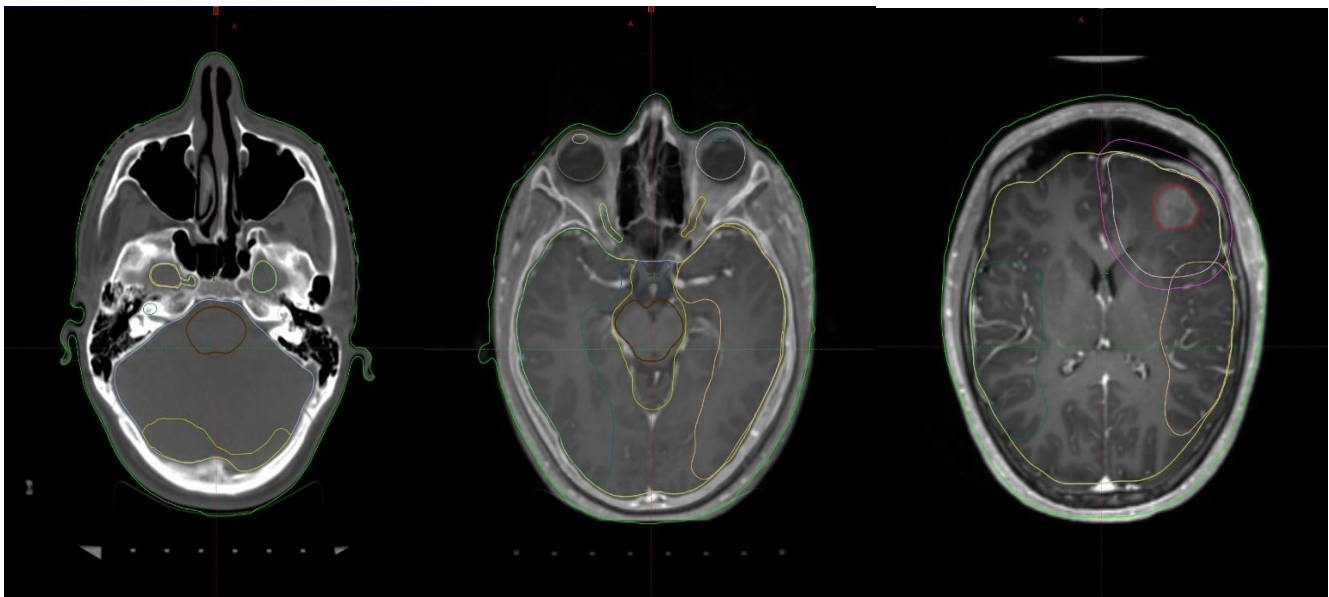
RTOG CNS kriterijumi toksičnosti	Definicija
1	Blagi neurološki simptomi i znaci, lekovi nisu potrebni
2	Umereni neurološki simptomi i znaci, potrebni lekovi ali bez hospitalizacije (kortikosteroidi, antiepileptici per os)
3	Teski neurološki simptomi i znaci, potrebni lekovi i.v. i/ili hospitalizacija

4	Životno-ugrožavajući neurološki simptomi i znaci (nekontrolisani napadi, paraliza, koma), uključuje suspektnu ili dokazanu radionekrozu
5	Smrt

(Cox JD, et al. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;31(5):1341-6.)

U IORS je 2006. godine uvedena tehnika 3D CRT, pa su tom tehnikom zračeni svi pacijenti koji su podvrgnuti radioterapiji, sem pacijenata kod kojih je sprovedena kraniospinalna radioterapija - CSI. CSI je do 2015.godine sprovedena tehnikom virtuelne simulacije, koja podrazumeva plasiranje zračnih snopova/polja bez delineacije ciljnih volumena mete, ali uz analizu izodozne distribucije u tri dimenzije.

Radioterapija je sprovedena prema standardnom režimu doze/frakcionisanja, 1 frakcijom dnevno, 5 dana u nedelji, prema ICRU 50 / ICRU 62 preporukama [43,44]. Prema istim preporukama su delineisani ciljni volumeni, kao i organi od rizika (Slika 15), na osnovu koregistracije sa preoperativnim i/ili postoperativnim neuroimidžingom, kad god su bili dostupni.



Slika 15. Delineacija organa od rizika i ciljnih volumena kod pedijatrijskog pacijenta sa glioblastomom na osnovu koregistracije terapijskog CT-a sa postoperativnim MR - imidžingom (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

Analizom terapijskog plana zračenja može se za svakog pacijenta odrediti srednja dozu koju primi volumen mete/organa od rizika (Dmed), maksimalna (Dmax) i minimalna doza (Dmin), kao i volumeni mete koji će primiti određeni procenat željene terapijske doze zračenja (V105, V95, V90), kao i volumeni organa u riziku koji će primiti određene doze zračenja (specifično za svaki organ i

tkivo). Ove vrednosti se očitavaju sa krive odnosa doze i volumena tzv. histograma doze i volumena (DVH) i izražavaju u procentima od ukupnog volumena posmatranog organa. Nehomogenost doze unutar ciljnih volumena prema ICRU 50 / ICRU 62 preporukama ne bi trebalo da prelazi limite od 95% i 107% ICRU standardizovane referentne doze [43,44].

Analizom terapijskog plana zračenja za svakog pacijenta određeni su volumeni mete koji će primiti 105%, 95% odnosno 90% željene terapijske doze zračenja (V105, V95, V90). U slučaju da volumeni mete nisu bili prethodno delineisani, pre analize radioterapijskog plana ovi volumeni su naknadno delineisani, kad god je to bilo moguće, naknadnom rekonstrukcijom. Ovo je bio slučaj kod svih pacijenata kod kojih je kraniospinalno zračenje sprovedeno korišćenjem tehnike virtuelne simulacije, kod kojih su naknadno delineisani ciljni volumeni cele kraniospinalne osovine (CTV CSI, PTV CSI), kao i ciljni volumeni zadnje lobanjske jame (CTV FCP, PTV FCP). Zatim je vršeno poređenje dobijenih parametara radioterapijskog plana sa ICRU preporukama (Tabela 7).

Tabela 7. ICRU 50/ ICRU 62 preporuke koje se odnose na ciljne volumene

PTV	CTV
V105 ≤ 5%	V105 ≤ 5%
V95 ≥ 95%	V95 ≥ 95%
V90 ≥ 100%	V90 ≥ 100%

(ICRU 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda MD 1993)

Takođe, analizom terapijskog plana zračenja, određeni su i volumeni organa u riziku koji će primiti određene doze zračenja, što je specifično preporučeno za svaki organ i tkivo (Tabela 8) [77-79].

Tabela 8. Preporuke koje se odnose na organe od rizika

Organ od rizika	Dozna ograničenja
Supratentorijalni deo mozga	D70% < 30 Gy D53% < 40 Gy D24% < 50 Gy

Temporalni lobusi	D30% < 25 Gy D60% < 20 Gy
Kohlea	Dmean < 35 Gy
Hipofiza	Dmax < 42 Gy
Optička hijazma	Dmax ≤ 54 Gy
Optički nervi	Dmax ≤ 54 Gy

Stoga smo analizirali: odnos volumena i doze koju će primiti supratentorijalni deo mozga (D70%, D53%, D24%), temporalni lobusi (D60% i D30%), kao i određene doze na hipofizu (Dmax), kohlee (Dmean), optičku hijazma (Dmax), optičke nerve (Dmax). U slučaju da neki od navedenih organa od rizika nisu bili prethodno delineisani, pre analize plana zračenja ovi volumeni su naknadno delineisani, što je bio slučaj za temporalne lobuse kod svih pacijenata, kao i supratentorijalni deo mozga i kohlee kod većine.

Nakon završenog tretmana, kontrolni pregledi su vršeni svaka 3 meseca tokom 24 meseca, svakih 6 meseci do 5 godina, nakon čega su usledili godišnji pregledi. Planirani i organizovani kontrolni pregledi omogućili su brzu dijagnozu relapsa ili progresije bolesti kod naših pacijenata, kao i lečenje kasnih posledica. Recidiv/progresija bolesti potvrđena je na osnovu kliničkog pregleda i MR dijagnostike. Neželjeni efekti lečenja su praćeni tokom redovnih kontrola pregledom neurologa, endokrinologa, oftalmologa, otorinolaringologa, psihijatra, psihologa, pedijatra, radiologa i neurohirurga. Efekti koji su posmatrani su smanjenje lučenja hormona rasta, hormona štitaste žlezde, kortikosteroidnih i polnih hormona, zatim sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (engleski, *Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion* - SIADHS), oštećenje sluha i vida, prisustvo neuroloških deficita, slabije učenje (otežano praćenje nastave) i otežano pamćenje.

Nakon prikupljanja podataka izvršena je analiza ishoda lečenja ispitivanih pacijenata sa dijagnostikovanim primarnim tumorom mozga u odnosu na ukupno preživljavanje, preživljavanje bez znakova bolesti i preživljavanje do pojave progresije bolesti.

U cilju sagledavanja rezultata lečenja pacijenata sa primarnim tumorima mozga, u odnosu na definisane kliničke, patohistološke i radioterapijske parametre, analizirano je dvogodišnje, petogodišnje i desetogodišnje ukupno preživljavanje, kao i analiza prediktivne vrednosti kliničkih parametara, analiza prediktivne vrednosti patohistoloških parametara i analiza dozimetrijskih parametara radioterapijskog plana.

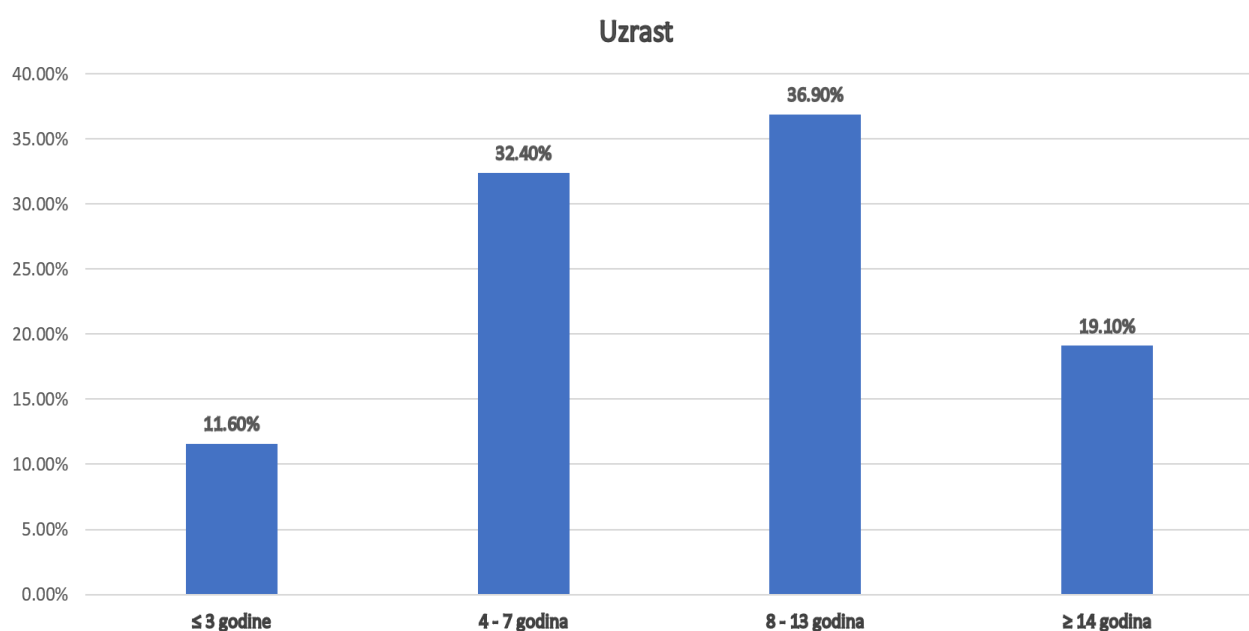
3.4. STATISTIČKA ANALIZA

Verovatnoća preživljavanja za celu kohortu obolele dece, kao i za podgrupe prema odabranim karakteristikama, određivana je Kaplan-Meier-ovom metodom, uz korišćenje log-rank testa (modifikovani χ^2 test) za međusobna poređenja. Prediktivna vrednost ispitivanih varijabli, odnosno njihov značaj za prognozu bolesti određen je univarijantnom i multivarijantnom Cox-ovom regresionom analizom. Sve varijable za koje je univarijantnom regresionom analizom dobijena statistička značajnost na nivou 0,05 su uključene u multivarijantne modele prema različitim kriterijumima.

4. REZULTATI

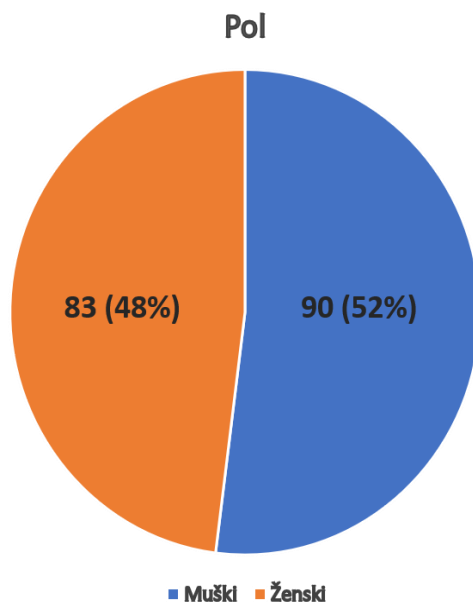
4.1. KLINIČKI PARAMETRI

Srednji uzrast pacijenata u vreme postavljanja dijagnoze bio je 8,96 godina (raspon 1-18). Od 173 pacijenta, 20 (11,6%) pacijenata bilo je mlađe od 3 godine, 56 (32,4%) je bilo u starosnoj grupi od 4-7 godina, 64 (36,9%) je bilo u starosnoj grupi 8-13 godina i 33 (19,1%) imalo je 14 godina ili više. Raspodela pacijenata prema uzrastu prikazana je u Grafikonu 1.



Grafikon 1. Ispitivani pacijenti prema uzrastu (N=173)

Odnos muškog/ženskog pola bio je 1,08 (Grafikon 2).



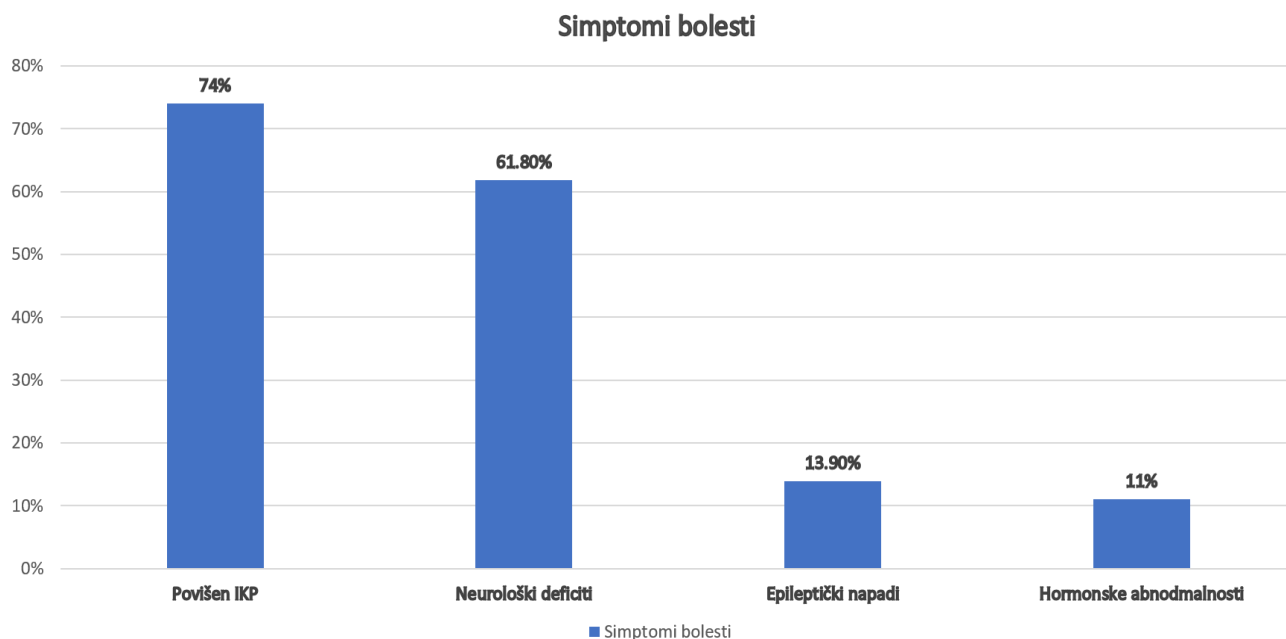
Grafikon 2. Ispitivani pacijenti prema polu (N=173)

Neki od pacijenata sa naslednim genetičkim poremećajima su uočeni u ovoj seriji pacijenata: kod tri je dijagnostikovana neurofibromatoza tip 1, kod jednog Gilbert-ov sindrom, kod jednog kongenitalna adrenalna hiperplazija, kod jednog pacijenta kongenitalna katarakta, a kod jednog heterozigotna delecija na hromozomu 22q11.

Jedan od naših pacijenata je lečen operativno i hemioterapijom zbog Burkitt-ovog limfoma u kliničkom stadijumu III, tri godine pre dijagnoze glioblastoma.

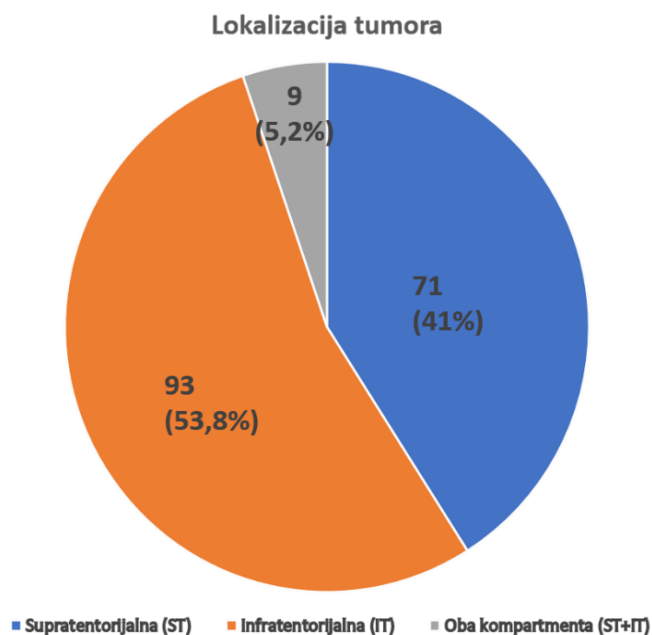
Srednje trajanje simptoma iznosilo je 133 dana (raspon 3-2190) u našoj grupi pacijenata, pre nego što je operacijom/neuroimidžingom (za pacijente koji nisu operisani) postavljena definitivna dijagnoza.

Prezentacija bolesti pojavom simptoma/znakova vezanih za povišen IKP bila je najčešća i pojavila se kod 128 od 173 pacijenta (74%), neurološki deficit kod 107 pacijenata (61,8%), epileptički napadi kod 24 pacijenta (13,9%) i hormonske abnormalnosti kod 19 pacijenata (11%) (Grafikon 3).



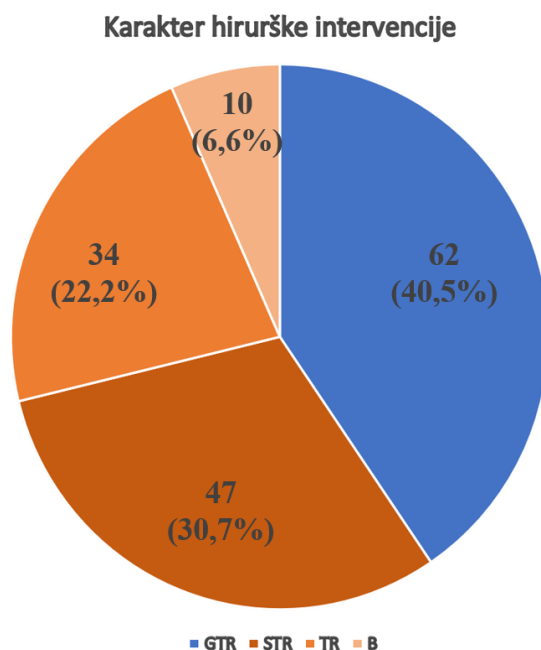
Grafikon 3. Ispitivani pacijenti prema simptomima/znakovima bolesti

Lokalizacija tumora bila je supratentorijalna kod 71 pacijenta (41%), infratentorijalna kod 93 (53,8%), a 9 pacijenata (5,2%) imalo je širenje tumora kroz oba kompartmenta (Grafikon 4).



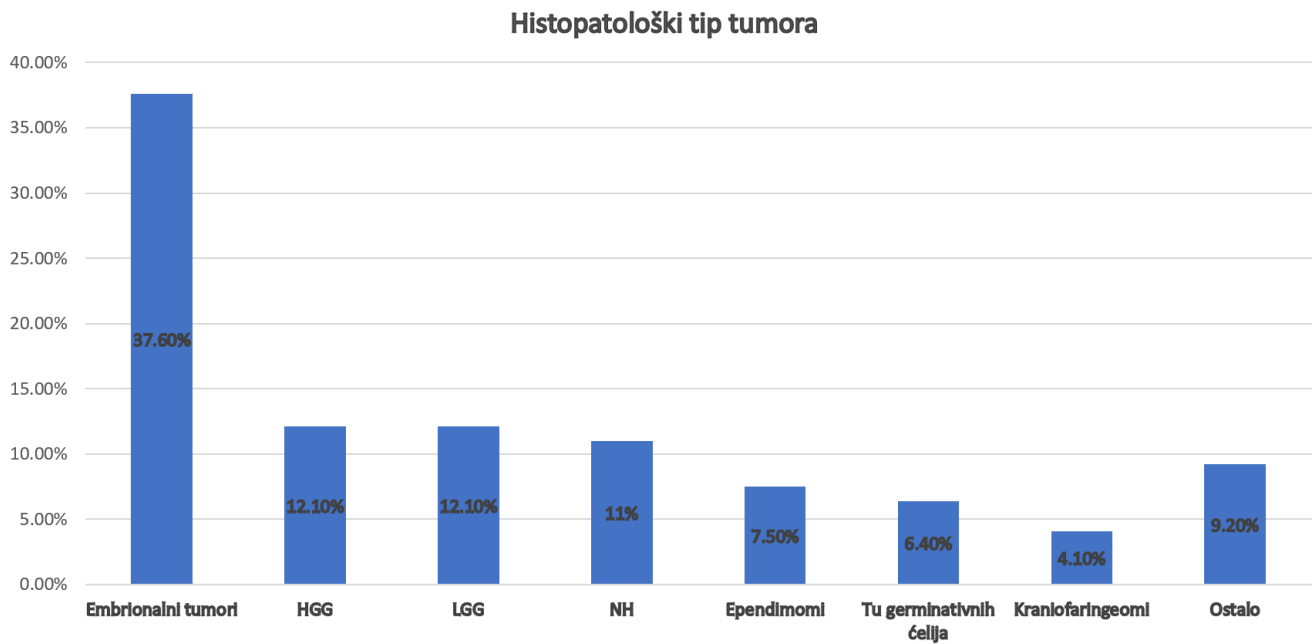
Grafikon 4. Ispitivani pacijenti prema lokalizaciji tumora (N=173)

Od 173 pacijenta, 153 (88,4%) su operisana. Karakter hirurške resekcije sastojao se od GTR kod 62 (40,5%) i NGTR kod 91 pacijenta (59,5%) – B kod 10 (6,6%), TR kod 34 (22,2%) i STR kod pacijenata (Grafikon 5). Karakter hirurške resekcije je procenjen ne samo na osnovu hirurškog izveštaja, već i na osnovu postoperativnog MR imidžinga. Od 153 pacijenta, kod 28 (18,3%) je načinjena reoperacija nakon inicijalne operacije u cilju dostizanja većeg stepena resekcije.



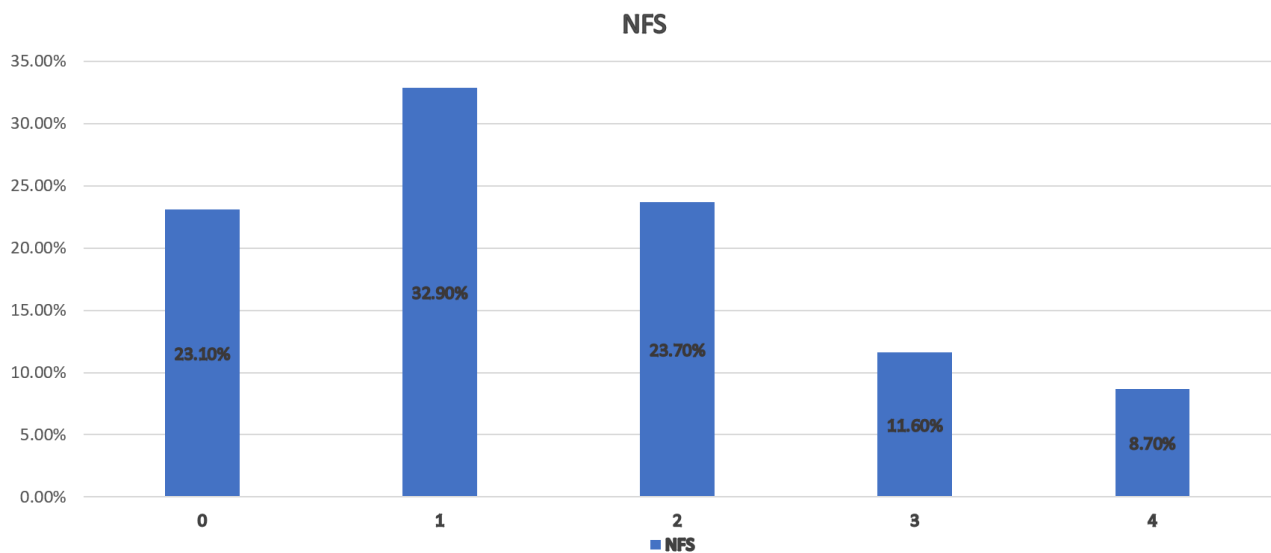
Grafikon 5. Ispitivani pacijenti prema karakteru hirurške intervencije (N=153)

Najčešća histološka forma bili su embrionalni tumori kod 65 (37,6%) naših pacijenata, zatim gliomi visokog gradusa (HGG) kod 21 (12,1%) i gliomi niskog gradusa (LGG) kod 21 (12,1%) pacijenta. Broj od 19 (11%) pacijenata sa nepoznatom histopatološkom formom (NH) nije zanemarljiv. Svi ovi pacijenti su imali tumore lokalizovane u moždanom stablu, sa radiološkim izgledom glioma - DIPG. U našoj seriji bilo je 13 pacijenata (7,5%) sa ependimomom, 11 pacijenata (6,4%) sa tumorima germinativnih ćelija, 7 pacijenata (4,1%) sa kraniofaringiomom i još 16 pacijenata (9,2%) sa različitim histopatološkim dijagnozama (Grafikon 6). Najčešći pojedinačni patohistološki podtip tumora bio je meduloblastom WHO gr. IV kod 55 (31,8%) pacijenata.



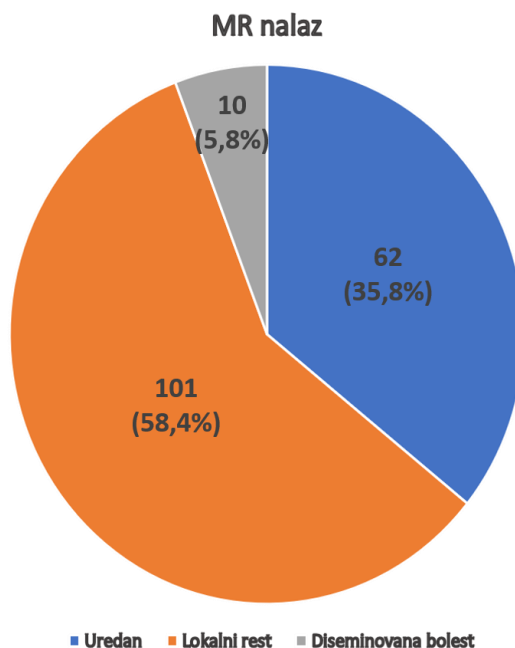
Grafikon 6. Ispitivani pacijenti prema histopatološkom tipu tumora (N=173)

U našoj grupi pacijenata na prijemu u IORS 40 (23,1%) pacijenata nije imalo neurološke simptome – NFS 0, 57 (32,9%) je imalo lakše simptome – NFS 1, 41 (23,7%) je imalo umerene simptome – NFS 2, dok je 20 (11,6%) pacijenata imalo umerene do teže simptome – NFS 3 i 15 (8,7%) teške simptome – NFS 4 (Grafikon 7).



Grafikon 7. Ispitivani pacijenti prema skoru neurološke funkcije (NFS) (N=173)

MR evaluacija je načinjena pre prijema u IORS kod svih naših pacijenata. Na osnovu MR pregleda endokranijuma i cele kičme utvrđeno je da je 62 (35,8%) pacijenta imalo uredan nalaz, 101 (58,4%) pacijent je imao lokalni rest tumora, dok je diseminacija utvrđena (makrodiseminacija), bilo u endokranijumu, bilo u kičmi, kod 10 (5,8%) pacijenata (Grafikon 8). Nije bilo pacijenata sa udaljenim ekstraneuralnim metastazama pri prezentaciji u našoj grupi dece sa tumorima mozga.

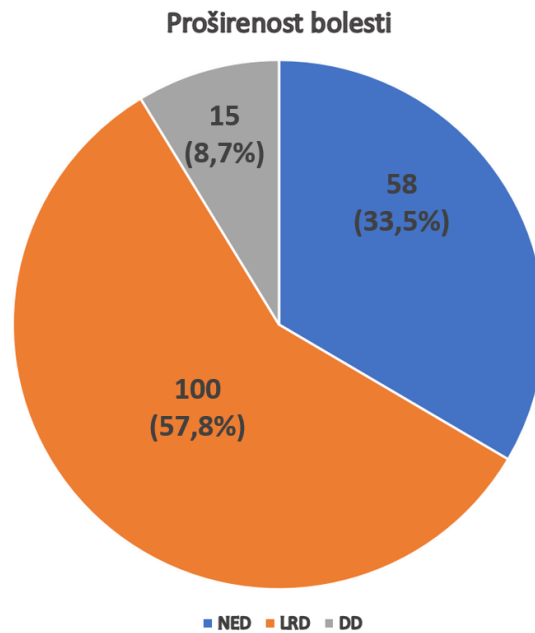


Grafikon 8. Ispitivani pacijenti prema nalazu MR imidžinga (N=173)

Od 173 pacijenta, 75 (43,4%) je imalo načinjen citološki pregled likvora na maligne ćelije od kojih je 8 (10,7%) pacijenata imalo pozitivan nalaz (mikrodiseminovanu bolest).

Kontrola prisustva povišenih tumorskih markera (α -fetoprotein i β -humani horionski gonadotropin) kod tumora germinativnih ćelija u serumu i likvoru je izvršena kod svih 11 pacijenata sa ovom histopatologijom i nalaz je bio pozitivan kod 3 pacijenta (27,3%).

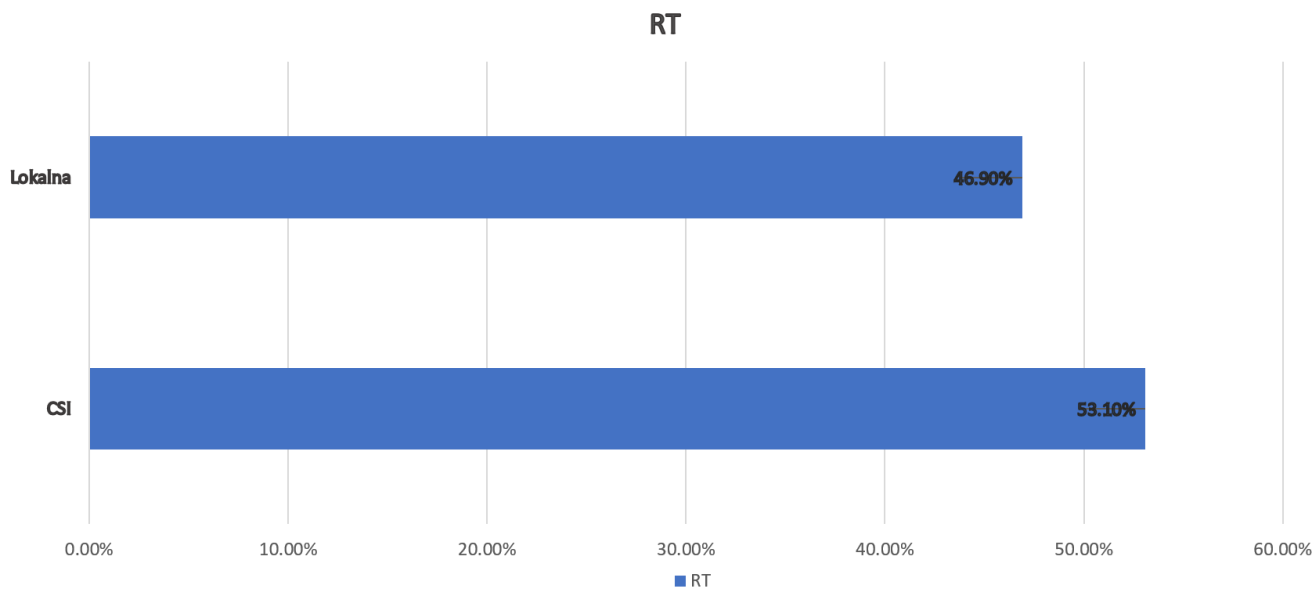
Stepen proširenosti bolesti pri prijemu u naš Institut bio je NED kod 58 pacijenata (33,5%), LRD kod 100 pacijenata (57,8%) i DD kod 15 pacijenata (8,7%) (od kojih 10 sa makro-, a 5 sa mikrodiseminacijom) (Grafikon 9).



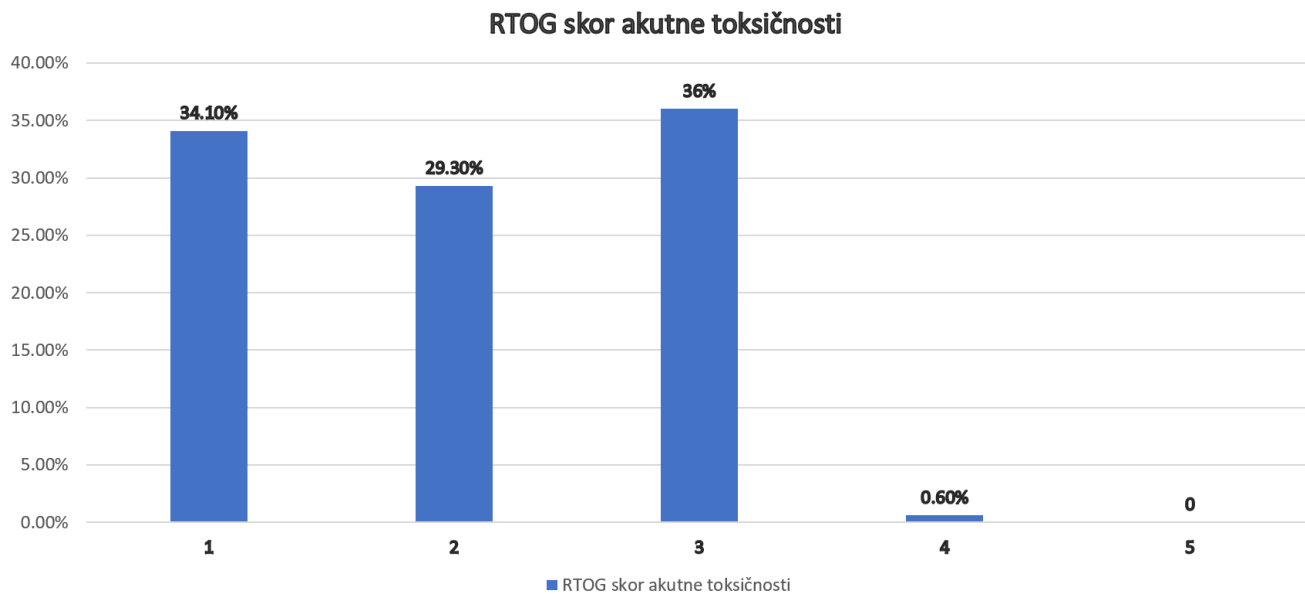
Grafikon 9. Ispitivani pacijenti prema proširenosti bolesti (N=173)

4.2. RADIOTERAPIJSKI PARAMETRI

Radioterapija je sprovedena u sklopu multimodalnog tretmana kod 164 pacijenta (94,8%). Vreme proteklo od operacije do sprovedene zračne terapije je variralo, sa medijanom od 45 dana u našoj grupi pacijenata (raspon 20-136 dana). Od 164 pacijenta, 87 (53,1%) je primilo kraniospinalno zračenje - CSI sa ukupnom dozom (TD) u rasponu od 24–40,25 Gy standardnim načinom frakcionisanja i boost na zadnju lobanjsku jamu sa TD u rasponu od 15–30,6 Gy. Standardno frakcionisanje u pedijatrijskoj populaciji podrazumeva dnevne frakcije u rasponu od 1,5-1,8 Gy, 5 dana u nedelji, u zavisnosti od starosti pacijenta. Sedamdeset sedam pacijenata (46,9%) lečeno je lokalnom radioterapijom sa medijanom TD 54 Gy standardnim načinom frakcionisanja (Grafikon 10). Kod svih pacijenata je korišćena tehnika 3D CRT, sem kod pacijenata kod kojih je sprovedeno kraniospinalno zračenje. Kod ovih pacijenata sprovedena je radioterapija tehnikom virtuelne simulacije, sve do 2015.godine kada je počela da se vrši delineacija ciljnih volumena mete. Kod 72 pacijenta kraniospinalna radioterapija je sprovedena tehnikom virtuelne simulacije, a kod preostalih 15 pacijenata 3D CRT. Većina naših pacijenata je radioterapiju završila bez većih prekida, sa prosečnom vrednošću od 7 nedelja, kao i medijanom od 7 nedelja trajanja radioterapijskog lečenja (raspon 2-18 nedelja). Srednja vrednost pauze u radioterapijskom tretmanu iznosila je 5 dana \pm 4 (raspon 1-21 dan). Samo kod 4 pacijenta lečenje je prekinuto iz različitih razloga. Prema RTOG kriterijumima akutne radioterapijske toksičnosti 56 (34,1%) pacijenata je dobilo skor 1, 48 (29,3%) skor 2, 59 (36%) skor 3 i 1 (0,6%) pacijent skor 4. Skor 5 nije dodeljen u našoj grupi pacijenata (Grafikon 11).

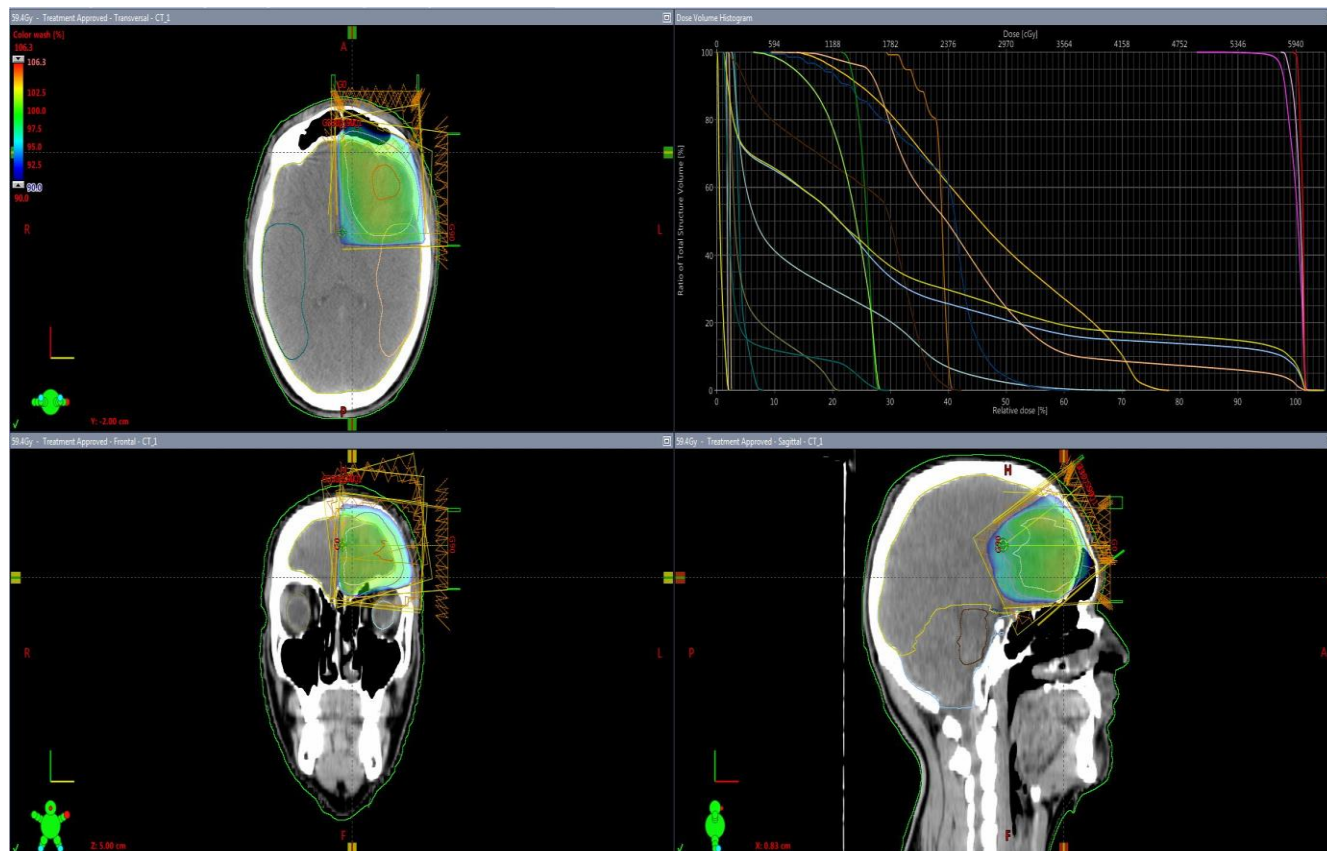


Grafikon 10. Ispitivani pacijenti prema tipu sprovedene radioterapije (N=164)

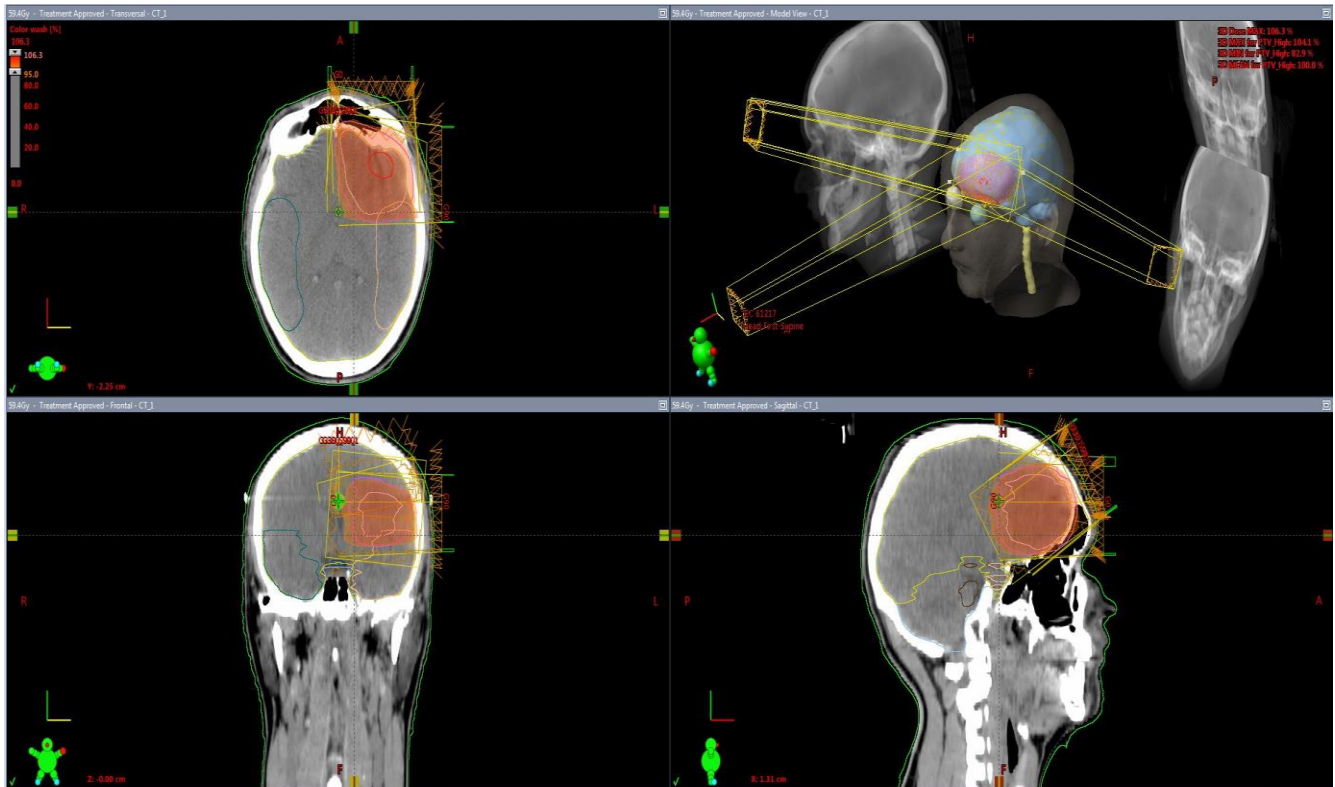


Grafikon 11. Ispitivani pacijenti prema RTOG skoru akutne radioterapijske toksičnosti (N=164)

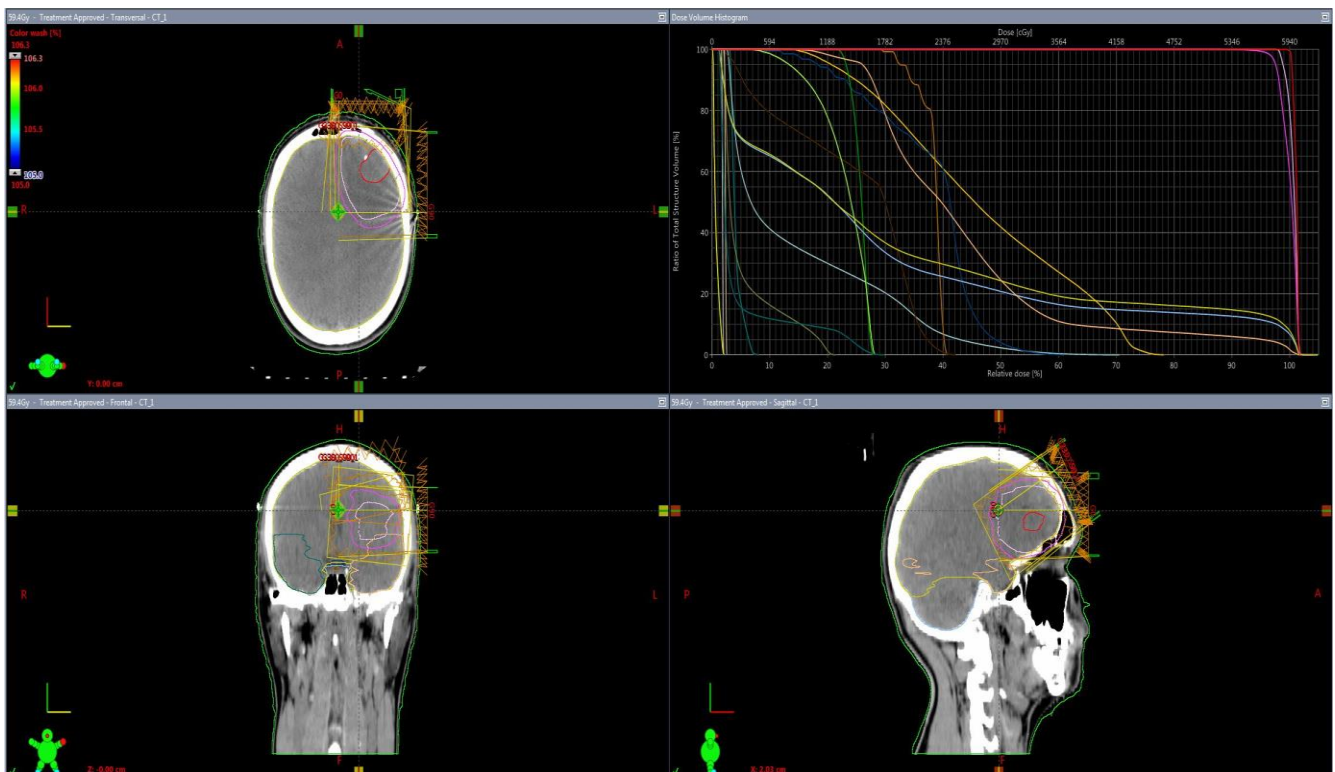
Iz sistema za planiranje nije bilo moguće dobiti radioterapijske planove sa histogramima doze i volumena za sve pacijente kod kojih je primenjena radioterapija. Kod 86 pacijenata dobijeni su dozimetrijski podaci radioterapijskog plana koji se tiču volumena mete (Slika 16, 17 i 18). Analizom terapijskog plana zračenja za svakog pacijenta i poređenjem volumena mete koji su primili 105%, 95% odnosno 90% željene terapijske doze zračenja (V105, V95, V90) sa ICRU preporukama dobijeni su sledeći rezultati prikazani u Tabeli 9. Zaključeno je da su ICRU preporuke koje se tiču volumena mete u velikoj meri ispoštovane.



Slika 16. Primer analize terapijskog plana zračenja kod pedijatrijskog pacijenta sa glioblastomom, dozimetrijski podaci radioterapijskog plana koji se tiču volumena mete, pokrivenost volumena mete 90% izodozom (materijal Insitita za onkologiju i radiologiju Srbije)



Slika 17. Primer analize terapijskog plana zračenja kod pedijatrijskog pacijenta sa glioblastomom, dozimetrijski podaci radioterapijskog plana koji se tiču volumena mete, pokrivenost volumena mete 95% izodozom (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

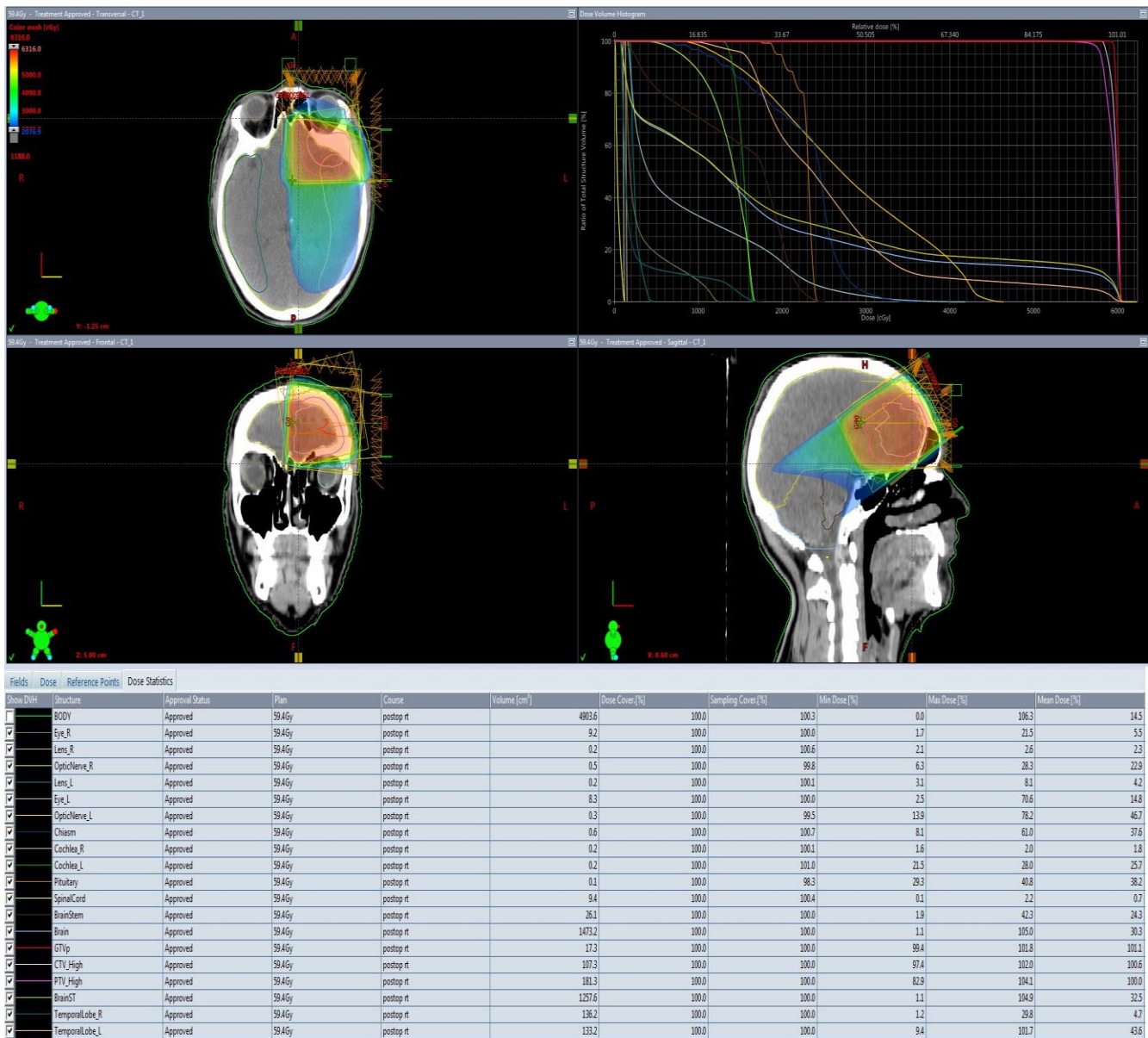


Slika 18. Primer analize terapijskog plana zračenja kod pedijatrijskog pacijenta sa glioblastomom, dozimetrijski podaci radioterapijskog plana koji se tiču volumena mete, pokrivenost volumena mete 105% izodozom (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

Tabela 9. Analiza dozimetrijskih parametara radioterapijskog plana, ispoštovanost preporuka koje se odnose na ciljne volumene

Preporuka	Broj (%) pacijenta kod kojih su preporuke ispoštovane
PTV V105 \leq 5%	83 (96%)
PTV V95 \geq 95%	70 (81%)
PTV V90 \geq 100%	73 (85%)
CTV V105 \leq 5%	83 (96%)
CTV V95 \geq 95%	72 (84%)
CTV V90 \geq 100%	77 (89%)

Analizom terapijskog plana zračenja, određeni su i volumeni organa u riziku koji su primili određene doze zračenja (Slika 19). Kod 100 pacijenata dobijeni su dozimetrijski podaci radioterapijskog plana koji se tiču organa od rizika: supratentorijalni deo mozga (D70%, D53%, D24%), temporalni lobusi (D60% i D30%), doze na hipofizu (Dmax), kohlee (Dmean), optičku hijazmu (Dmax), optičke nerve (Dmax). Poređenjem ovih odnosa doza i volumena sa preporukama dobijeni su sledeći rezultati prikazani u Tabeli 10. Zaključeno je da su preporuke koje se tiču supratentorijalnog dela mozga ispoštovane u solidnoj meri, dok su preporuke koje se tiču levog i desnog temporalnog lobusa ispoštovane u nešto manjoj meri, kao i preporuka koja se tiče hipofize. Preporuka koja se tiče desne i leve kohlee ispoštovana je u najmanjoj meri, a preporuke koje se tiču optičke hijazme i optičkih nerava su ispoštovane u najvećoj meri.



Slika 19. Primer analize terapijskog plana zračenja kod pedijatrijskog pacijenta sa glioblastomom, dozimetrijski podaci radioterapijskog plana koji se tiču organa od rizika (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

Tabela 10. Analiza dozimetrijskih parametara radioterapijskog plana, ispoštovanost preporuka koje se odnose na organe od rizika

Preporuka	Broj (%) pacijenta kod kojih su preporuke ispoštovane
Supratentorijalni deo mozga	
D70% < 30 Gy	60 (60%)
D53% < 40 Gy	81 (81%)
D24% < 50 Gy	46 (46%)
Temporalni lobus levi/desni	
D30% < 25 Gy	32 (32%) / 37 (37%)
D60% < 20 Gy	43 (43%) / 51 (51%)
Kohlea leva/desna	
Dmean < 35 Gy	15 (15%) / 26 (26%)
Hipofiza	
Dmax < 42 Gy	38 (38%)
Optička hijazma	
Dmax ≤ 54 Gy	94 (94%)
Optički nervi levi/desni	
Dmax ≤ 54 Gy	97 (97%) / 96 (96%)

Hemoterapija je primenjena kod 116 pacijenata (67,1%), 33 pacijenta (28,4%) su primala hemioterapiju kao neoadjuvantnu (pre radioterapije), 9 (7,8%) konkomitatno uz radioterapiju, a 93 (80,2%) kao adjuvantnu. Režimi hemoterapije varirali su tokom godina i u zavisnosti od tipa bolesti. Neoadjuvantna hemioterapija je administrirana u ciklusima od najmanje 1 do najviše 10, sa medijanom od 4 ciklusa. Adjuvantna hemioterapija je takođe administrirana u ciklusima od najmanje 1 do najviše 10, sa srednjom vrednošću od 6 ± 2 ciklusa.

Glavne kliničke karakteristike naše grupe pacijenata, kao i karakteristike terapije mogu se videti u Tabeli 11.

Tabela 11. Glave kliničke i terapijske karakteristike ispitivane grupe pacijenata

KARAKTERISTIKE	BROJ PACIJENATA (%)
Uzast (godina)	
0-3	20 (11,6)
4-7	56 (32,4)
8-13	64 (36,9)
14-18	33 (19,1)

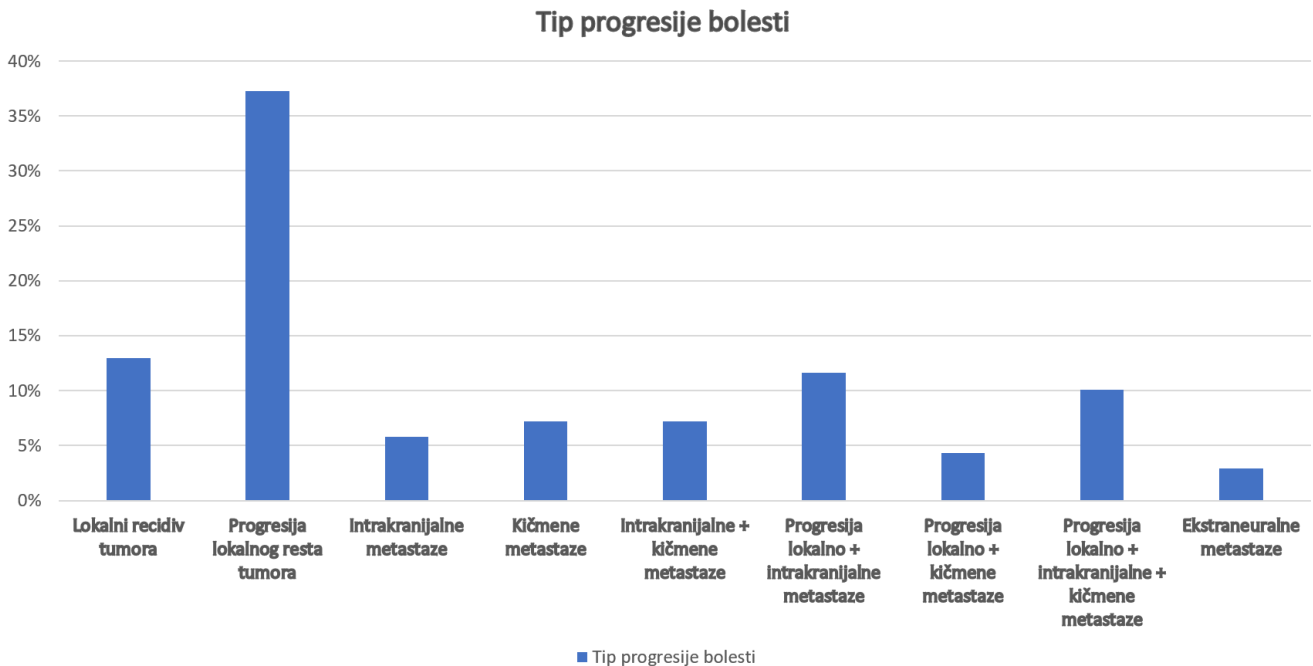
Pol	
Muški	90 (52,0)
Ženski	83 (48,0)
Nasledni genetički sindromi	
Neurofibromatoza tip 1	3 (1,7)
Gilbert-ov sindrom	1 (0,6)
Kongenitalna adrenalna hiperplazija	1 (0,6)
Kongenitalna katarakta	1 (0,6)
Heterozigotna delecija na hromozomu 22q11	1 (0,6)
Prethodna maligna bolest u anamnezi	
Burkitt-ov limfom CS III	1 (0,6)
Prezentacija	
↑ IKP	128 (74,0)
Povraćanje	98 (56,6)
Glavobolja	95 (54,9)
Mučnina	30 (17,3)
Neurološki deficit	107 (61,8)
Ataksia	54 (31,2)
Strabizam	38 (22,0)
Hemipareza	37 (21,4)
Oslabljen vid	22 (12,7)
Vertigo	13 (7,5)
Pareza facijanog nerva	9 (5,2)
Nistagmus	8 (4,6)
Disfazija	5 (2,9)
Disfagija	4 (2,3)
Inkontinencija bešike/rektuma	2 (1,2)
Oslabljen sluh	1 (0,6)
Epileptički napadi	24 (13,9)
Generalizovani	18 (10,4)
Parcijalni	6 (9,2)
Hormonalne abnormalnosti	19 (11,0)
SIADH	13 (7,5)
Hipotireoza	7 (4,0)
Deficijencija kortikosteroidnih hormona	4 (2,3)
Deficijencija hormona rasta	3 (1,7)
Prerani pubertet	3 (1,7)
Lokalizacija tumora	
Supratentorijalna	71 (41,0)
Infratentorijalna	93 (53,8)
Oba kompartmenta	9 (5,2)
Patohistološki tip tumora (WHO 2007)	
Embrionalni tumori	65 (37,6)

Meduloblastom WHO gr. IV	55 (31,8)
PNET WHO gr. IV	9 (5,2)
ATRT WHO gr. IV	1 (0,6)
LGG	21 (12,1)
Pilocitični astroцитom WHO gr. I	7 (4,0)
Difuzni astroцитom WHO gr. II	7 (4,0)
Pleomorfni ksantoastroцитom WHO gr. II	5 (2,9)
Oligodendrogliom WHO gr. II	2 (1,2)
HGG	21 (12,1)
Anaplastični astroцитom WHO gr. III	4 (2,3)
Glioblastom WHO gr. IV	17 (9,8)
Ependimom	13 (7,5)
WHO gr. II	7 (4)
WHO gr. III	6 (3,5)
Tumori germinativnih ćelija	11 (6,4)
Germinom	9 (5,2)
NGGCT	2 (1,2)
Kraniofaringeom	7 (4,1)
Ostalo	16 (9,2)
Nepoznato	19 (11,0)
Karakter hirurške intervencije	153 (88,4)
GTR	62 (40,5)
NGTR	91 (59,5)
B	10 (6,6)
TR	34 (22,2)
STR	47 (30,7)
Proširenost bolesti	
NED	58 (33,5)
LRD	100 (57,8)
DD	15 (8,7)
Radioterapija	164 (94,8)
CSI + lokalna	87 (53,1)
Lokalna	77 (46,9)
Hemioterapija	116 (67,1)
Neoadjuvantna	33 (28,4)
Konkomitantna	9 (7,8)
Adjuvantna	93 (80,2)

CS – Klinički stadijum, SIADH – Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona, IKP – intrakranijalni pritisak, WHO – Svetska zdravstvena organizacija, gr. – gradus, PNET – Primitivni neuro-ektodermalni tumor, ATRT – Atipični teratoidni rabdoidni tumor, LGG – Nisko-gradusni gliomi, HGG – Visoko-gradusni gliomi, NGGCT – Ne-germinomski tumori germinativnih ćelija, GTR – kompletna resekcija, NGTR – nekompletna resekcija, STR – subtotalna resekcija, TR – redukcija tumora, B – biopsija, NED – bez bolesti nakon operacije, LRD – lokalna reziduana bolest, DD – diseminovana bolest, CSI – kraniospinalno zračenje.

4.3. ISHOD LEČENJA

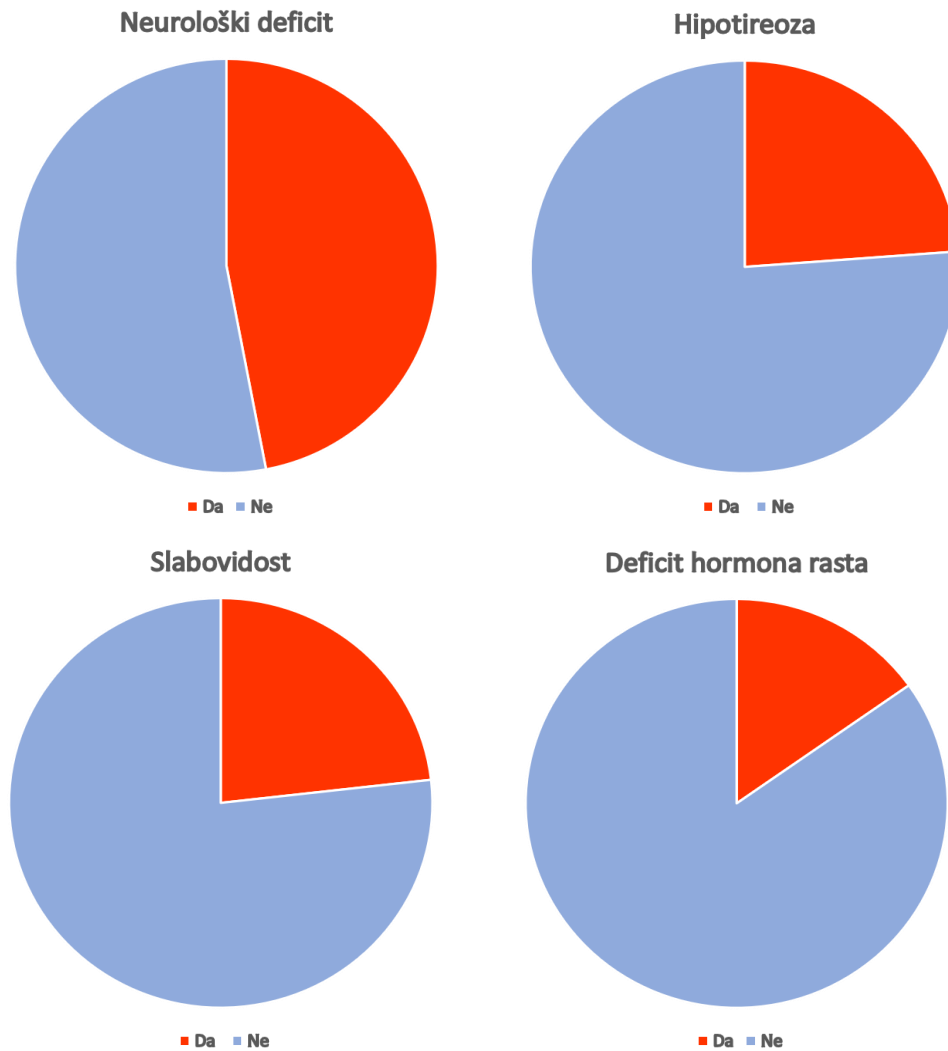
Nakon primarnog lečenja, kod 69 (39,9%) pacijenata iz naše grupe došlo je do progresije bolesti, kod 93 (53,8%) pacijenta nije zabeležena progresija, dok podaci nedostaju za 11 (6,4%) pacijenata. Lokalni recidiv se javio kod 9 (13%) pacijenata, dok je do progresije lokalnog resta tumora došlo kod 26 (37,7%) pacijenata. Kod 4 (5,8%) pacijenta javili su se metastatski depoziti na drugom mestu intrakranijalno, kod 8 (11,6%) došlo je do lokalne progresije praćene intrakranijalnim metastazama, kod 5 (7,2%) pacijenata su se pojavile metastaze u kičmenom kanalu, kod 3 (4,3%) pacijenta javio se lokalni relaps uz metastaze u kičmenom kanalu, kod 5 (7,2%) pacijenata javile su se metastaze i endokranijalno i u kičmenom kanalu, kod 7 (10,1%) pacijenata javio se lokalni relaps praćen endokranijalnim i kičmenim metastazama, dok su se kod 2 (2,9%) pacijenta javile ekstraneuralne metastaze (Grafikon 12). Od ekstraneuralnih metastaza jedan pacijent sa patohistološkom dijagnozom PNET-a imao je potvrdu bolesti u koštanoj srži, dok je drugi sa patohistološkom dijagnozom meduloblastoma imao multiple metastatske depozite u abdomenu i karlici.



Grafikon 12. Ispitivani pacijenti prema tipu progresije bolesti (N=69)

U sekundarnom pristupu ponovno operativno lečenje je sprovedeno kod 34 (49,3%) pacijenta koji su imali relaps bolesti. Operacija je sprovedena u jednom ili više navrata, u rasponu od 1 do 5 ponovnih operacija, medijana 1. Reiradijacija je sprovedena kod 11 (15,9%) pacijenata, tehnikom 3D CRT, u rasponu doza od 5,4 do 40Gy, sa medijanom doze 16Gy, standardnim načinom frakcionisanja. Sekundarna hemioterapija je administrirana kod 26 (37,7%) pacijenata u relapsu bolesti, u različitim režimima, u rasponu od 1 do 12 ciklusa, prosečno 6±3 ciklusa. Kod dva pacijenta (2,9%) je sprovedena visokodozna hemioterapija sa transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze.

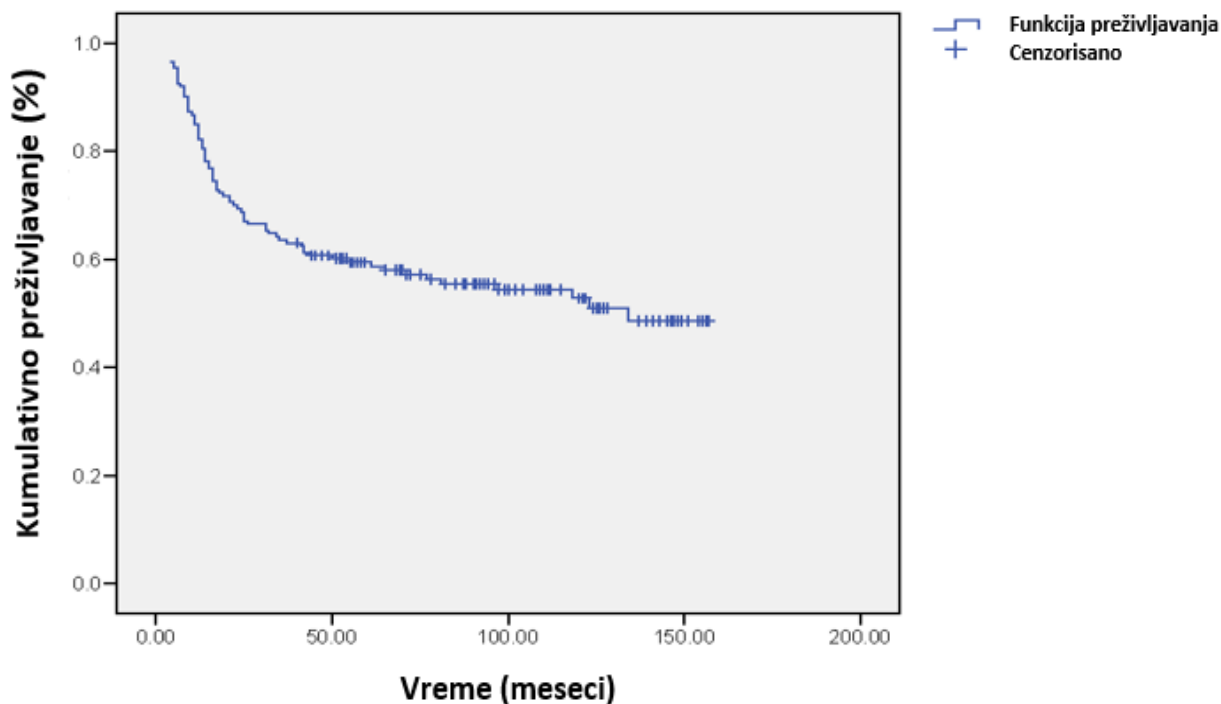
Od neželjenih efekata nakon bolesti i lečenja prikupljeni su podaci za 164 pacijenta. Najčešća je bila pojava perzistirajućih neuroloških deficita kod 77 (47%) pacijenata, zatim hipotireoza kod 39 (23,8%), slabovidost kod 38 (23,2%), deficit hormona rasta kod 25 (15,2%), dok se teže učenje javilo kod 24 (14,6%) i teže pamćenje kod 24 (14,6%) pacijenta. Deficit korikosteroidnih hormona pojavio se kod 19 (11,6%) pacijenata, SIADHS kod 18 (11%), deficit polnih hormona kod 16 (9,8%) pacijenata, dok se oslabljen sluh javio kod 14 (8,5%) pacijenata, kao najređa toksičnost (Grafikon 13).





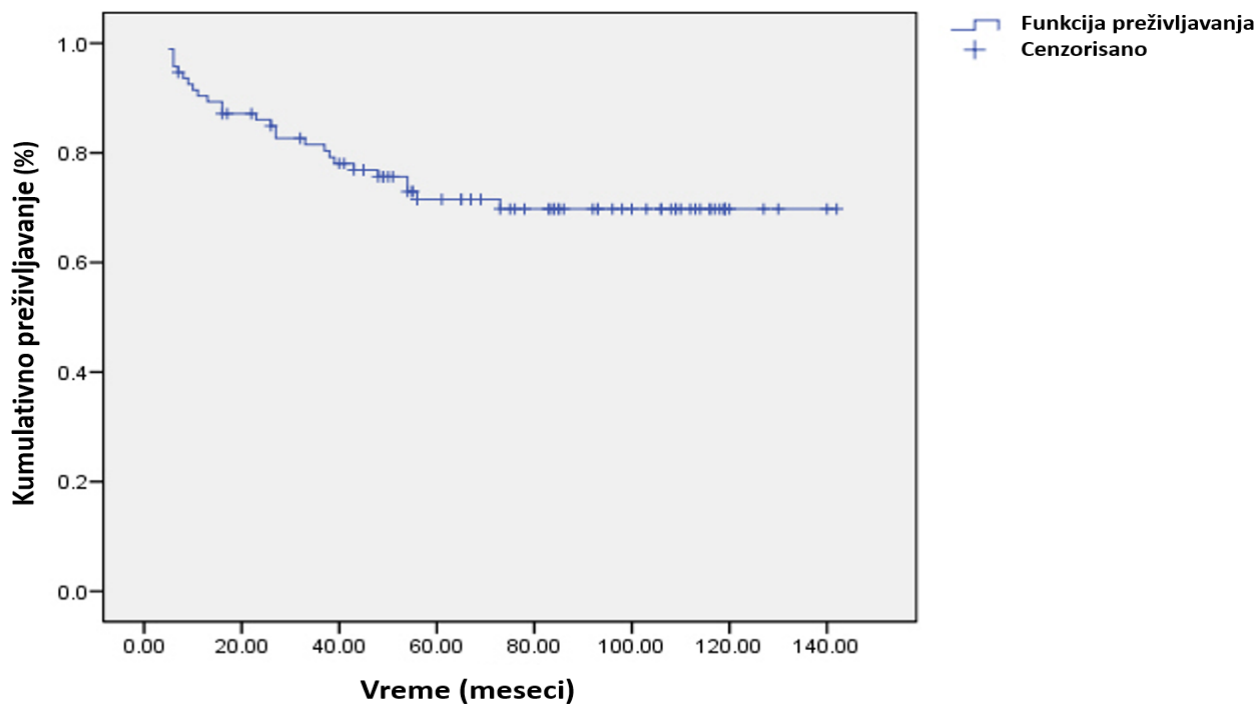
Grafikon 13. Ispitivani pacijenti prema tipu neželjenih efekata (N=164)

Srednje vreme preživljavanja sve dece sa tumorima mozga bilo je 94,5 meseci (95% interval poverenja (engleski, *Confidence Interval* - CI) 84,2–104,7). Verovatnoće ukupnog preživljavanja od 2, 5 i 10 godina (engleski, *Overall Survival* - OS) bile su $68,8\% \pm 3,5$, $59,4\% \pm 3,7$ i $52,8\% \pm 4,2$ (Grafikon 14).



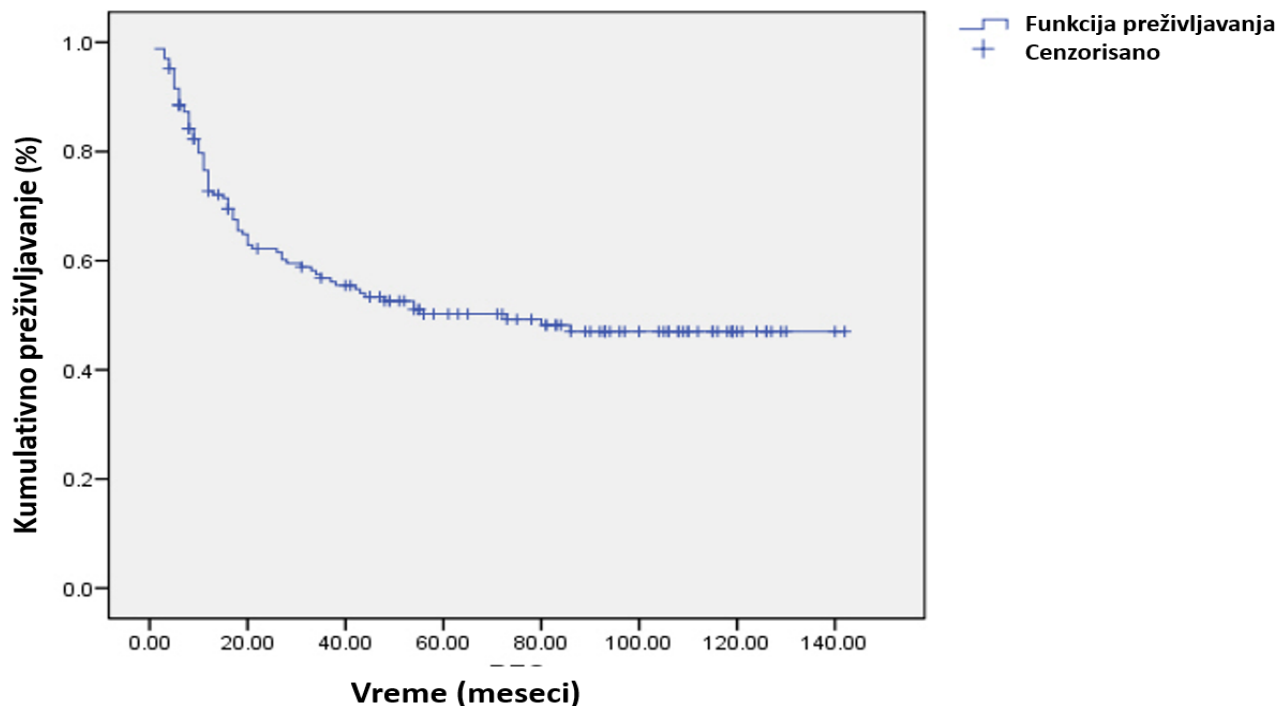
Grafikon 14. Kumulativno preživljavanje dece sa tumorima mozga lečene u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u 10-godišnjem periodu

Od 173 dece, nakon primarnog lečenja 94 (54,3%) je bilo u kompletnej remisiji, bez znakova tumora. Srednje vreme preživljavanja dece sa tumorima mozga bez znakova bolesti bilo je 107,7 meseci (95%CI, 96,6–118,9). Verovatnoće ukupnog preživljavanja bez znakova bolesti od 2, 5 i 10 godina (engleski, *Disease Free Survival* - DFS) bile su $86,0\% \pm 3,6$, $71,5\% \pm 4,9$ i $69,8\% \pm 5,1$ (Grafikon 15).



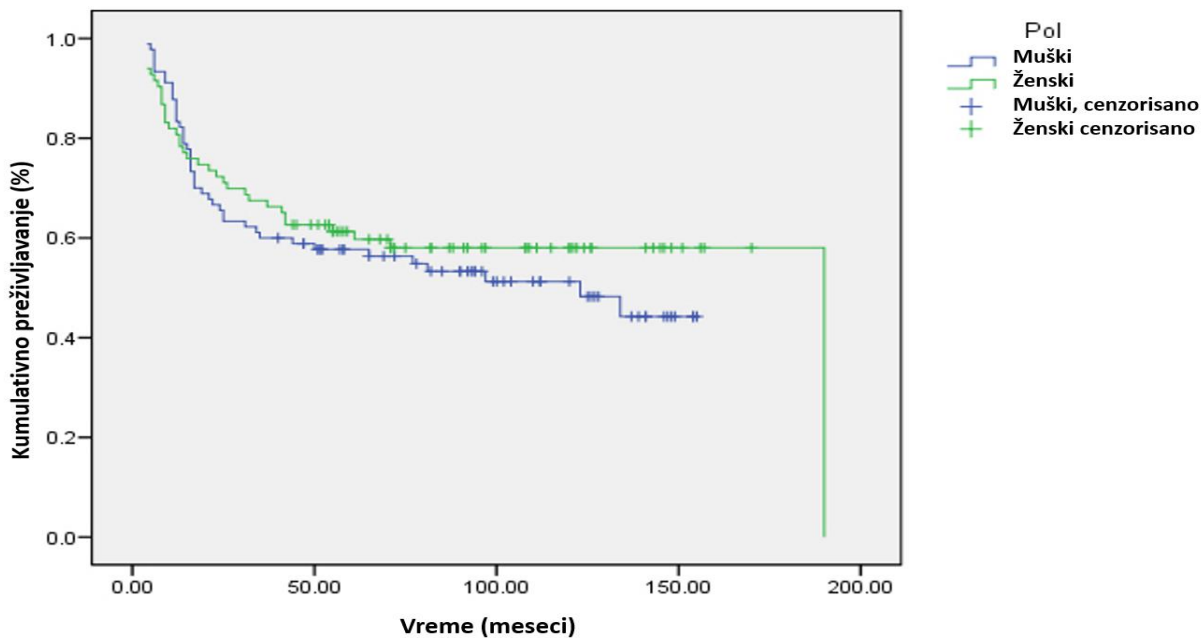
Grafikon 15. Kumulativno preživljavanje bez znakova bolesti dece sa tumorima mozga lečene u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u 10-godišnjem periodu

Od 173 dece, nakon primarnog lečenja 79 (45,7%) dece je imalo rezidualnu bolest. Srednje vreme preživljavanja ove grupe dece sa tumorima mozga do progresije bolesti bilo je 78,0 meseci (95%CI, 68,0–88,0). Verovatnoće ukupnog preživljavanja do progresije bolesti od 2, 5 i 10 godina (engleski, *Progression Free Survival* - OS) bile su $62,2\% \pm 3,9$, $50,2\% \pm 4,1$ i $47,0\% \pm 4,2$ (Grafikon 16).

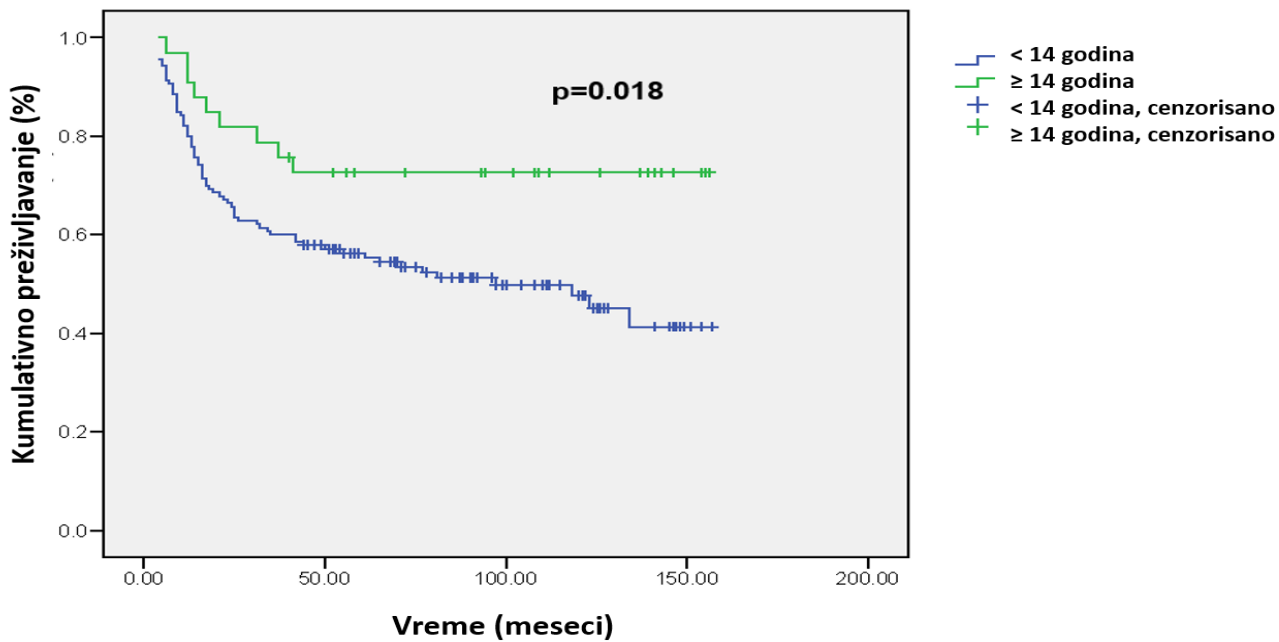


Grafikon 16. Kumulativno preživljavanje bez pregresije bolesti dece sa tumorima mozga lečene u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u 10-godišnjem periodu

Nije bilo statistički značajnih razlika u OS na osnovu pola (Grafikon 17) ili starosti pacijenata, osim što su pacijenti koji su u vreme postavljanja dijagnoze imali 14 godina ili više živeli duže u odnosu na svu drugu mlađu decu ($p = 0,018$, Grafikon 18).

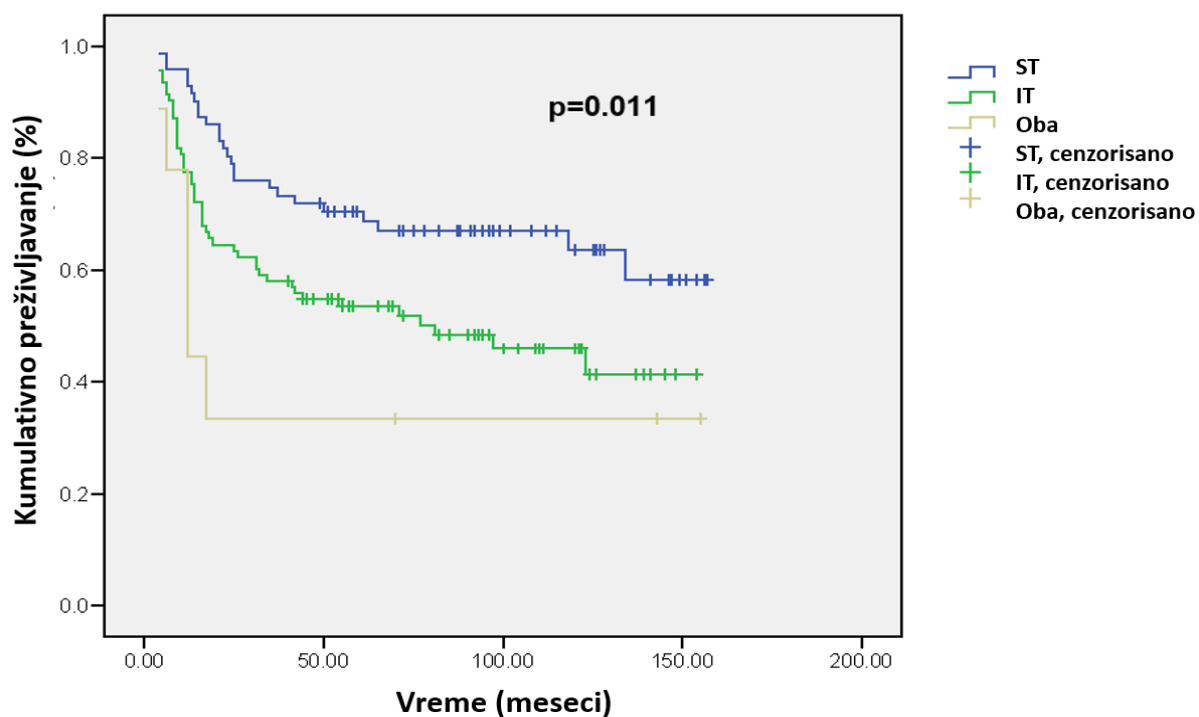


Grafikon 17. Kumulativno preživljavanje dece sa tumorima mozga prema polu



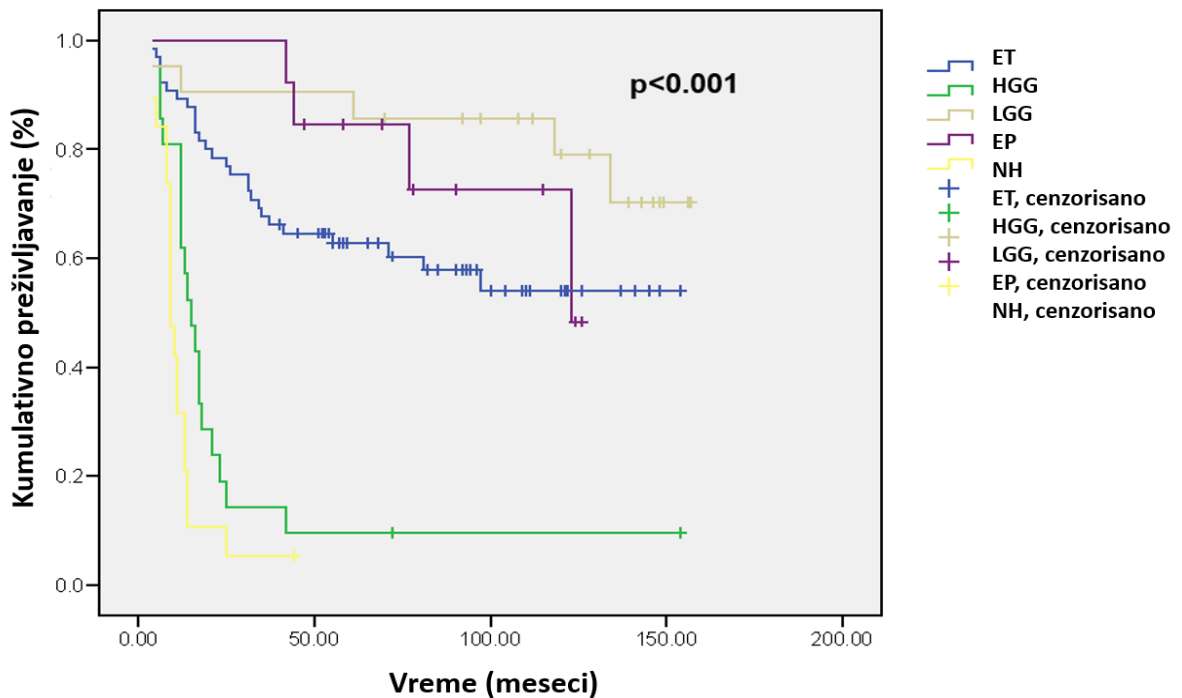
Grafikon 18. Kumulativno preživljavanje dece sa tumorima mozga prema uzrastu

Lokalizacija tumora je takođe bila parametar sa značajnim uticajem na preživljavanje. Naši pacijenti sa supratentorijalnim tumorima živeli su duže od pacijenata sa tumorima infratentorijalne lokalizacije i pacijenata sa tumorima u oba kompartenta. Pacijenti sa supratentorijalnim tumorima imali su srednje vreme preživljavanja od $111,0 \pm 7,5$ meseci, u poređenju sa $83,3 \pm 7,1$ meseci kod pacijenata sa infratentorijalnim tumorima i $58,7 \pm 22,7$ meseci sa tumorima u oba kompartenta ($p = 0,011$) (Grafikon 19).



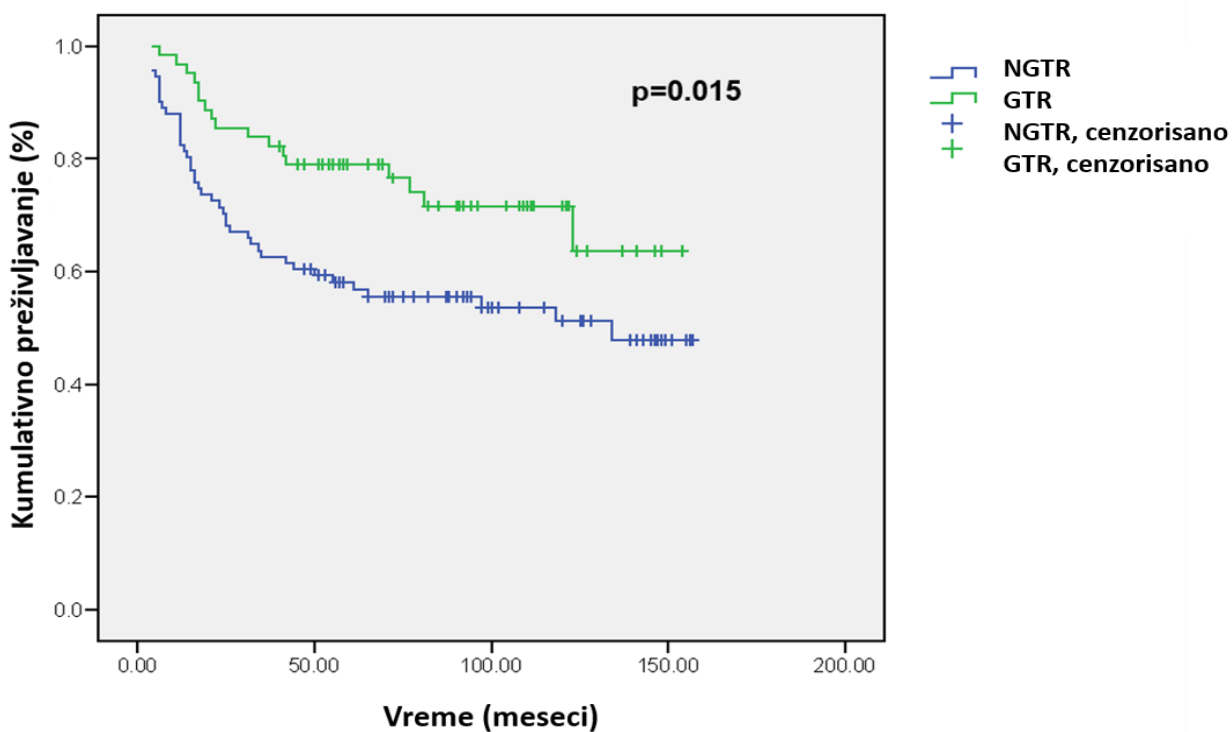
Grafikon 19. Kumulativno preživljavanje dece sa tumorima mozga prema lokalizaciji tumora (ST – supratentorijalna, IT – infratentorijalna, Oba – oba kompartenta)

Histopatološki tip tumora je takođe bio značajan prediktor preživljavanja u našoj seriji. Pacijenti sa nepoznatom histopatološkom formom (gliomi moždanog stable, DIPG) i HGG imali su kraće preživljavanje od ostalih najčešćih tipova tumora – embrionalnih tumora, ependimoma i LGG ($p < 0,001$, Grafikon 20). Jedno-, dvo- i petogodišnje verovatnoće preživljavanja dece sa nepoznatom histopatološkom formom iznosile su $31,6\% \pm 10,7$, $10,5\% \pm 7,0$ i $0,0\%$, a dece sa HGG $61,9\% \pm 10,6$, $19,0\% \pm 8,6\%$ i $9,5\% \pm 6,4$. Deca sa embrionalnim tumorima imala su verovatnoću petogodišnjeg preživljavanja od $62,7\% \pm 6,0$, deca sa ependimomom $84,6\% \pm 10$, a sa LGG $90,5\% \pm 6,4$ i deca sa tumorima germinativnih ćelija $90,9\% \pm 1,7$. Sva deca sa kraniofaringeomima su preživela.



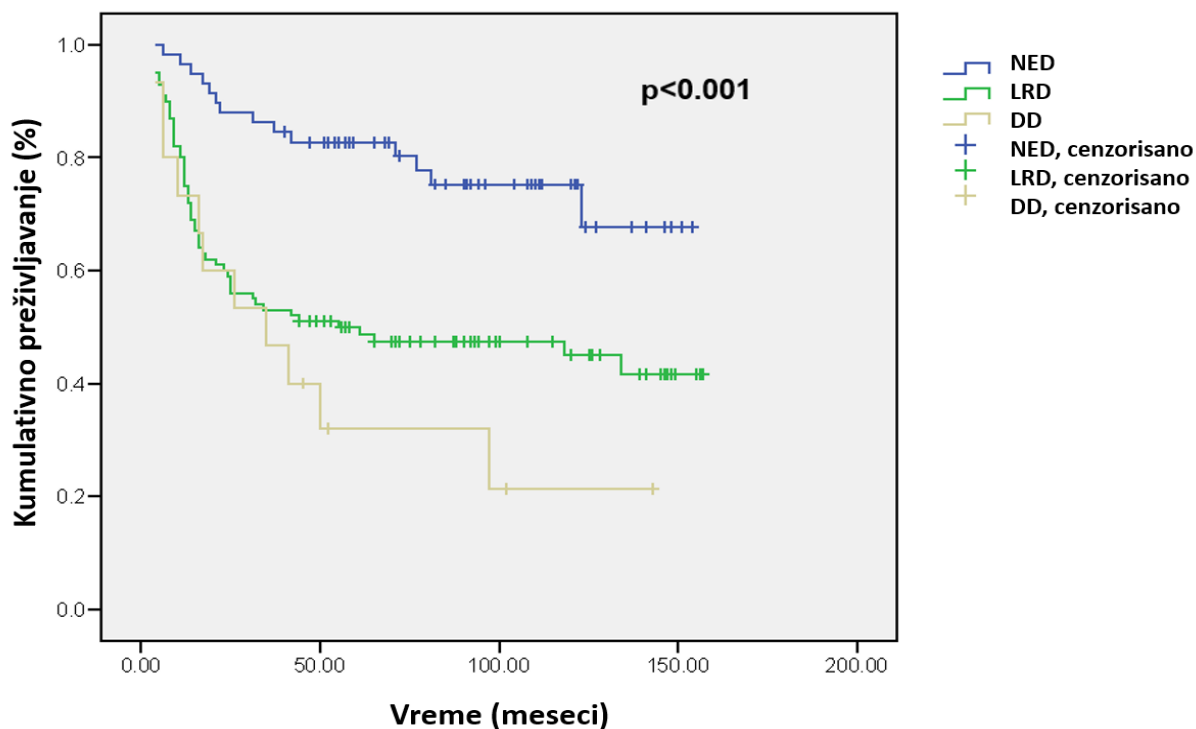
Grafikon 20. Kumulativno preživljavanje dece sa tumorima mozga prema histopatološkom tipu tumora
(ET – embrionalni tumori, HGG – visokogradusni gliomi, LGG – niskogradusni gliomi, EP – ependimoni, NH – nepoznata histopatološka forma)

Faktor za koji je utvrđeno da je povezan s poboljšanim ishodom bio je opseg hirurške resekcije. Preživljavanje dece koja su podvrgnuta GTR bila je značajno duže od dece kod kojih su postignuti manji stepeni resekcije ($p = 0,015$). Petogodišnje i desetogodišnje preživljavanje dece sa GTR iznosilo je $79,0\% \pm 5,2$ i $71,6\% \pm 6,2$, u poređenju sa $58,1\% \pm 5,2$ i $51,2\% \pm 5,7$ kod dece sa NGTR (Grafikon 21).



Grafikon 21. Kumulativno preživljavanje dece sa tumorima mozga prema opsegu hirurške resekcije (NGRT – nekompletna resekcija, GTR – totalna, kompletna resekcija)

Stepen proširenosti bolesti je takođe vrlo važan parametar koji je povezan s preživljavanjem. Pacijenti sa NED nakon prijema u IORS imali su najduže prosečno preživljavanje od $123,1 \pm 7,2$ meseca, u poređenju sa $82,1 \pm 7,0$ meseca kod pacijenata sa LRD i $55,6 \pm 14,0$ meseci kod pacijenata sa DD ($p < 0,001$) (Grafikon 22).



Grafikon 22. Kumulativno preživljavanje dece sa tumorima mozga prema proširenosti bolesti (NED – bez bolesti posle operacije, LRD – lokalna rezidualna bolest, DD – diseminovana bolest)

Univarijantnom analizom klinički faktori koji predviđaju loš ishod u smislu kraćeg ukupnog preživljavanja u našoj seriji bili su prezentacija bolesti sa hormonskim abnormalnostima, lokalizacija tumora, NFS i stepen proširenosti bolesti, dok su faktori koji predviđaju bolji ishod bili uzrast u trenutku postavljanja dijagnoze, prezentacija bolesti sa neurološkim deficitom i opseg hirurške resekcije. Ostali faktori kao što su pol, prisustvo naslednih genetskih poremećaja, trajanje simptoma pre dijagnoze, prezentacija bolesti sa povišenim intrakranijalnim pritiskom ili epileptičkim napadima, reoperacija u cilju postizanja višeg stepena resekcije, nisu imali prognostički uticaj na preživljavanje (Tabela 12).

Multivarijantnom analizom, stepen proširenosti bolesti je ostao jedini veoma jak faktor rizika za OS (HR- *Hazard Ratio* 2,06; 95% CI = 1,38–3,07; p<0,001).

Tabela 12: Klinički faktori kao prediktivni faktori preživljavanja 173 pedijatrijska pacijenta sa tumorima mozga – Cox-ov proporcionalni hazard regresioni model

Varijabla	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Uzrast	0,95	0,90 – 0,99	0,044			
Pol	0,84	0,54 – 1,32	0,453			
Nasledni genetski sindromi	0,85	0,31 – 2,32	0,745			
Trajanje simptoma pre dijagnoze	0,98	0,90 – 1,00	0,063			
Prezentacija bolesti sa povišenim IKP	1,23	0,75 – 2,02	0,410			
Prezentacija bolesti sa epileptičkim napadima	0,84	0,46 – 1,56	0,585			
Prezentacija bolesti sa neurološkim deficitom	0,62	0,38 – 1,00	0,005			
Prezentacija bolesti sa hormonalnim abnormalnostima	4,05	1,28 – 2,86	0,002			
Lokalizacija tumora	1,82	1,25 – 2,66	0,002			
Karakter hirurške intervencije	0,52	0,29 – 0,91	0,022			
Reoperacija	1,34	0,71 – 2,53	0,370			
NFS	1,49	1,25 – 1,77	<0,001			
Proširenost bolesti	2,14	1,50 – 3,06	<0,001	2,06	1,38 – 3,07	<0,001

IKP – Intrakranijalni pritisak, HR – *Hazard Ratio*, CI – Interval poverenja (*Confidence Interval*)

Što se tiče patohistološkog tipa tumora, univarijantnom analizom HGG (HR 3,18, 95% CI 2,16 – 4,04, p<0,001) i tumori nepoznate histološke forme (HR 5,36, 95% CI 3,38 – 7,04, p<0,001) predviđaju loš ishod u smislu kraćeg ukupnog preživljavanja u našoj seriji, dok duže preživljavanje predviđaju LGG (HR 0,36, 95% CI 0,13 – 0,98, p=0,014). Multivarijantnom analizom HGG (HR 3,23,

95% CI 2,26 – 4,24, $p < 0,001$) i nepoznata histološka forma (HR 5,39 95% CI 3,41 – 7,16, $p < 0,001$) tumora ostaju jaki faktori rizika za OS.

Univarijantnom analizom terapijski faktori nakon prijema u IORS koji predviđaju loš ishod u smislu kraćeg ukupnog preživljavanja u našoj seriji bili su doza kraniospinalne radioterapije i CNS toksičnost tokom primene radioterapije, dok su faktori koji predviđaju bolji ishod bili tip primenjene radioterapije (kraniospinalna naspram lokalne), *boost* doza na zadnju lobanjsku jamu, primena konkomitantne hemioterapije uz radioterapiju, ponovna operacija rest/recidiva, primena sekundarne hemioterapije i broj ciklusa sekundarne hemioterapije. Ostali faktori kao što su primena neoadjuvantne hemioterapije, broj ciklusa neoadjuvantne hemioterapije, primena zračne terapije, vreme proteklo od operacije do primene zračne terapije, trajanje radioterapije, ukupna doza radioterapije, kao ni doza po frakciji, pauza i trajanje pauze u zračnom tretmanu, kao ni primena adjuvantne hemioterapije, niti reiradijacije, nisu imali prognostički uticaj na preživljavanje u našoj grupi pacijenata (Tabela 13).

Multivarijantnom analizom, doza kraniospinalne radioterapije je ostala jedini jak radioterapijski faktor rizika za OS (HR 1,12; 95% CI = 1,02 – 1,22; $p = 0,015$).

Multivarijantnom analizom, broj ciklusa sekundarne hemioterapije je ostao jedini protektivni hemioterapijski faktor za OS (HR 0,81; 95% CI = 0,69 – 0,96; $p = 0,013$).

Tabela 13: Terapijski faktori kao prediktivni faktori preživljavanja 173 pedijatrijska pacijenta sa tumorima mozga – Cox-ov proporcionalni hazard regresioni model

Varijabla	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Neoadjuvantna HT	1,08	0,61 – 1,93	0,790			
Broj ciklusa neoadjuvantne HT	0,81	0,63 – 1,04	0,102			
RT	2,13	0,92 – 4,90	0,076			
Vreme od operacije do RT	0,99	0,99 – 1,00	0,327			
Trajanje RT	1,16	0,96 – 1,16	0,668			
Tip RT	0,42	0,25 – 0,68	0,001			
Doza CSI	1,10	1,01 – 1,19	0,030	1,12	1,02 – 1,22	0,015
Doza boost FCP	0,90	0,82 – 0,99	0,031			
Ukupna doza	0,97	0,93 – 1,01	0,180			
Doza po frakciji	5,17	0,04 – 10,11	0,527			
Pauza u RT	1,48	0,86 – 2,56	0,158			
Trajanje pauze	0,99	0,92 – 1,06	0,729			
CNS toksičnost RT	1,83	1,37 – 2,44	<0,001			
Konkomitantna HT	0,34	0,16 – 0,71	0,005			
Adjuvantna HT	0,98	0,62 – 1,53	0,921			
Broj ciklusa adjuvantne HT	0,95	0,83 – 1,09	0,472			
Ponovna operacija rest/recidiva	0,31	0,17 – 0,60	<0,001			

Sekundarna HT	0,42	0,25 – 0,70	0,001			
Broj ciklusa sekundarne HT	0,81	0,69 – 0,96	0,013	0,81	0,69 – 0,96	0,013
Reiradijacija	1,36	0,68 – 2,72	0,378			

HT – Hemioterapija, RT – radioterapija, CNS – centralni nervni system, HR – *Hazard Ratio*, CI – Interval poverenja (*Confidence Interval*)

Što se tiče toksičnosti tretmana, univarijantnom analizom faktori koji predviđaju loš ishod u smislu kraćeg ukupnog preživljavanja u našoj seriji bili su neurološki deficit nakon tretmana, deficit hormona rasta, hipotireoza, SIADHS, deficit polnih hormona, deficit kortikosteroidnih hormona, teže učenje i teže pamćenje. Ostali faktori kao što oslabljen sluh i slabovidost nisu imali prognostički uticaj na preživljavanje u našoj grupi pacijenata (Tabela 14).

Multivarijantnom analizom, neurološki deficit nakon tretmana (HR 1,75; 95% CI = 1,10 – 3,66; p<0,001) i hipotireoza (HR 3,93; 95% CI 1,41 – 10,92; p=0,009) ostali su kao jaki faktori rizika za OS.

Tabela 14: Faktori toksičnosti terapije kao prediktivni faktori preživljavanja 173 pedijatrijska pacijenta sa tumorima mozga – Cox-ov proporcionalni hazard regresioni model

Varijabla	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Oslabljen sluh	1,19	0,51 – 2,75	0,684			
Neurološki deficit	1,60	1,02 – 2,66	<0,001	1,75	1,10 – 3,66	<0,001
Deficit hormona rasta	8,70	2,13 – 35,56	0,003			
Hipotireoza	6,95	2,53 – 19,08	<0,001	3,93	1,41 – 10,92	0,009
SIADHS	11,10	1,54 – 79,98	0,017			
Deficit polnih hormona	25,02	1,16 – 537,18	0,040			
Deficit kortikosteroidnih hormona	5,69	1,39 – 23,21	0,015			
Teže učenje	2,86	1,15 – 7,11	0,024			
Teže pamćenje	2,86	1,15 – 7,11	0,024			
Slabovidost	1,70	0,93 – 3,11	0,085			

SIADHS – Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona, HR – *Hazard Ratio*, CI – Interval poverenja (*Confidence Interval*)

5. DISKUSIJA

U ovom istraživanju predstavili smo iskustvo nacionalnog referentnog onkološkog centra sa rezultatima lečenja svih pedijatrijskih tumora mozga tokom 10 godišnjeg perioda u Srbiji. Da bismo uporedili naše rezultate, koristeći pretragu literature, identifikovali smo oko 40 serija pedijatrijskih CNS tumora objavljenih u poslednjih 20 godina širom sveta, uključujući 8 evropskih. Nekolicina studija izveštava o kliničkom profilu, modalitetima lečenja i/ili podacima o preživljavanju, kao naša studija.

Naša serija je pokazala blagu predominantnosu muškog pola (odnos dečaka i devojčica 1,08:1) što je u skladu s podacima iz većine objavljenih serija i podacima iz registra stanovništva Sjedinjenih Američkih Država [1]. U seriji iz Grčke [80] odnos dečaka i devojčica bio je 1,15:1, iz Danske [81] 1,12:1 i Poljske [82] 1,24:1.

Prosečan uzrast pacijenata u vrijeme postavljanja dijagnoze bio je 8,96 godina, a najugroženija starosna grupa bila je 8-13 godina. Slične brojeve su objavile serije iz Evrope [81–83] i velike serije iz Afrike i Azije [84–86].

U našoj grupi opaženi su neki od pacijenata sa naslednim genetičkim poremećajima, kao i jedan pacijent sa anamnezom maligne bolesti. Najčešći genetički poremećaj bila je neurofibromatoza tip 1 kod tri naša pacijenta. Prisustvo neurofibromatoze tipa 1 predisponira razvoj LGG. Pojava neurokutanih sindroma identifikovana je u nizu pacijenata sa tumorima CNS-a sa Novog Zelanda [87], Brazila [88] i Portugala [83], pri čemu je neurofibromatoza tip 1 najčešća.

Portugalska studija [83] je takođe objavila prethodnu malignu bolest u anamnezi kod dva njihova pacijenta lečena kranijalnim zračenjem pre dijagnoze tumora mozga, što može ukazivati na sekundarnu prirodu bolesti. Našem pacijentu je dijagnostikovano Burkitt-ov limfom tri godine pre dijagnoze glioblastoma. Pacijent je prethodno lečen operativno i hemioterapijom, bez zračenja. Prema našim saznanjima, u literaturi nije zabeležen nijedan sličan slučaj.

Prosečno trajanje simptoma bilo je 133 dana (oko 4,5 meseca) pre konačne dijagnoze u našoj grupi pacijenata. Prosečni interval od pojave simptoma do dijagnoze bio je 2 meseca u studiji iz Novog Zelanda [87], 6 meseci u sudanskoj [89] i 6,3 meseca u portugalskoj studiji [83]. Druge serije iz zemalja u razvoju prijavile su još duže intervale, kao u Nigeriji sa srednjim intervalom do prezentacije od 21,5 meseci za decu bez hidrocefalusa, ili u Ugandi gde je vreme do postavljanja dijagnoze veoma produženo zbog nedostatka neurohirurškog osoblja [90–92]. Uprkos savremenim metodama imidžinga, dug interval od simptoma do dijagnoze može se uočiti kod pedijatrijskih pacijenata sa primarnim tumorima mozga i u razvijenim zemljama. Fukuoka i saradnici [93] utvrdili su da je visok gradus tumora jedini značajan faktor koji doprinosi kratkom predijagnostičkom simptomatskom intervalu kod japanske dece. Skraćivanje vremenskog okvira za dijagnozu i lečenje pedijatrijskih tumora mozga ostaje izazov širom sveta.

Francuska studija Bauchet-a i saradnika [94] navodi da su znakovi i simptomi intrakranijalne hipertenzije najčešća prezentacija bolesti kod dece mlađe od 15 godina, praćeno pojavom neuroloških deficita i epileptičkim napadima, kao i u našoj seriji. U studiji sa Novog Zelanda, Monteith i saradnici [87] prijavili su simptomatski hidrocefalus kao najčešći nalaz, kao i studije iz Sudana, Ugande, Indije i Nepala [84,90,95,96].

Najčešća lokalizacija tumora kod naših pacijenata bio je infratentorijalni kompartment, kao i u određenim serijama iz, kao i van Evrope [92,94,97–99]. Međutim, serije iz Grčke, Portugala,

Australije, Novog Zelanda i Japana pokazale su supratentorijalni kompartiment kao dominantnu lokalizaciju pedijatrijskih tumora mozga [80,83,87,93,100].

Najčešći tumori mozga među našim pacijentima bili su embrionalni tumori (37,6%), a slede ih jednaki broj HGG (12,1%) i LGG (12,1%) i ependimomi (7,5%). Meduloblastom je bio najčešća individualna histologija. Naša serija ne odražava ranije objavljene evropske podatke [2] i većinu objavljenih serija koje navode glijalne tumore kao najčešći tip tumora, zatim embrionalne tumore i ependimome [80,82,85,89,94,101,102]. Razlog ovom je činjenica da su našu seriju činili samo pacijenti koji su nakon operacije u našoj ustanovi primili neki oblik adjuvantne terapije. Na ovaj način nemali broj slučajeva, posebno LGG, koji su zahtevali samo operaciju, nije uključen u našu analizu, a poznato je da LGG čine najčešću grupu tumora mozga dece.

U našoj seriji, opseg hirurške resekcije sastojao se od GTR kod 40,5% i NGTR kod 59,5% pacijenata. Opseg resekcije određivan je ne samo na osnovu operativnog hirurškog izveštaja već i na osnovu postoperativnog imidžinga. U portugalskoj studiji [83] GTR je postignuta kod 63% pacijenata, bez dodatnog objašnjenja kako je određen stepen resekcije. Takođe, u seriji iz Nigerije sa GTR kod 62,5% pacijenata [92]. Autori iz Nepala su prijavili GTR u 62,9% bez rutinskog postoperativnog snimanja [96]. Autori sa Novog Zelanda su prijavili nižu stopu GTR-a kod 35,5% svojih pacijenata, slično našim rezultatima, utvrđenom neposrednim (unutar 72 sata) postoperativnim imidžingom kod većine [87]. U Ugandi je 1,2% tumora podvrgnuto biopsiji, a samo 25,5% resekciji [97].

Monteith i sradnici [87] su prijavili 10,2% pacijenata sa diseminovanom bolešću na prezentaciji. Većina ovih slučajeva bile su metastaze meduloblastoma u kičmi. Po prijemu u IORS, bilo je 8,7% pacijenata sa DD, uprkos relativno velikom udelu meduloblastoma u našoj seriji.

Hemoterapija je primenjena kod 67,1% naših pacijenata. Radioterapija, bilo lokalna, bilo kraniospinalna, je sprovedena u sklopu multimodalnog tretmana kod velike većine pacijenata (94,8%). Ovo nije iznenađenje, imajući u vidu činjenicu da je naša ustanova nacionalni referentni centar za terapiju tumora mozga dece.

Vreme proteklo od operacije do sprovedene zračne terapije je variralo, sa medijanom od 45 dana u našoj seriji. Vremenski interval između operacije i započinjanja radioterapije, dužina radioterapijskog tretmana, kao i pauze u tretmanu, su prepoznati kao faktori koji utiče na rezultate lečenja. Internacionalne studije pokazuju da odlaganje zračne terapije na duže od sedam nedelja posle hirurške resekcije tumora mozga povećava rizik za relaps bolesti. Preporuka je da se radioterapija započne između 4 i 7 nedelja posle hirurškog lečenja [103]. Većina naših pacijenata je radioterapiju završila bez većih prekida, sa prosečnom vrednošću od 7 nedelja, kao i medijanom od 7 nedelja trajanja radioterapijskog lečenja. Srednja vrednost pauze u radioterapijskom tretmanu iznosila je 5 dana. Pauze, prekidi tokom radioterapije koji uzrokuju odlaganje, produžetak trajanja radioterapijskog tretmana, udruženi su sa lošijim ishodom bolesti. Preporuka je da se radioterapija završi u vremenu od 45 do 50 dana [104]. Prema RTOG kriterijumima akutna radioterapijska toksičnost bila je blaga kod 34,1% pacijenata (skor 1), umerena kod 29,3% (skor 2), teška kod 36% pacijenata (skor 3), dok je 0,6%, 1 pacijent imao životno-ugrožavajuće neurološke simptome (skor 4). Radilo se o pacijentu sa tumorom moždanog stabla, nepoznate patohistološke forme, čiji se neurološki nalaz i opšte stanje dramatično pogoršalo tokom treće nedelje sprovođenja radioterapije i ostvarene TD 28,8Gy. Imajući ovo u vidu, verovatnije je da se kod pacijenta radilo o progresiji bolesti, a manje verovatno radionekrozi tumora. Radioterapija je nakon toga obustavljena.

Dozimetrijske karakteristike radioterapijskog plana podrazumevaju parametre koji se dobijaju analizom od strane radijacionog onkologa sa aspekta distribucije terapijske doze u tumoru ali i u organima od rizika na osnovu histograma doze i volumena (DVH).

Definicija konformalne radioterapije podrazumeva geometrijsku podudarnost zračnog volemna sa tkivom koje tretiramo. ICRU preporuke koje se tiču ciljnih volumena podrazumevaju homogenu pokrivenost ciljnih volumena propisanom terapijskom dozom zračenja, bez područja preteranog ozračivanja, takozvanih „vrućih tačaka“ („*hot spots*“) ili područja podzračivanja, „hladnih tačaka“ („*cold spots*“). Analizom terapijskog plana zračenja kod naših pacijenata zaključeno je da su ICRU preporuke koje se tiču volumena mete [42, 43] u velikoj meri ispoštovane (PTV V105 \leq 5% kod 96% pacijenata, PTV V95% \geq 95% kod 81%, PTV V90% \geq 100% kod 85%, CTV V105 \leq 5% kod 96%, CTV V95 \geq 95% kod 84%, CTV V90 \geq 100% kod 89% pacijenata), posebno imajući u vidu naknadnu delineaciju volumena mete kod znatnog broja pacijenata kod kojih je sprovedeno kraniospinalno zračenje tehnikom virtuelne simulacije.

Organi pod rizikom su normalna tkiva u/ili neposrednoj blizini ciljnih volumena čija radijaciona osetljivost može značajno da utiče na planiranje zračne terapije i/ili veličinu date doze. Za različite organe i tkiva, kao i različite volumene uključene u zračni volumen, različita je i tolerancija na terapijsku dozu zračenja. Analizom terapijskog plana zračenja kod naših pacijenata zaključeno je da je ispoštovanost preporuka koje se tiču supratentorijalnog dela mozga sprovedena u solidnoj meri (D70% $<$ 30 Gy kod 60%, D53% $<$ 40 Gy kod 81%, D24% $<$ 50 Gy kod 46% pacijenata), dok je ispoštovanost preporuka koje se tiču levog i desnog temporalog lobusa sprovedena u nešto manjoj meri (D60% $<$ 20 Gy kod 43% i 51%, D30% $<$ 25 Gy kod 32% i 37% pacijenata), kao i ispoštovanost preporuke koja se tiče hipofize (Dmax $<$ 42 Gy kod 38%). Preporuka koja se tiče desne i leve kohlee ispoštovana je u najmanjoj meri (Dmean $<$ 35 Gy kod 15% i 26% pacijenata), dok su preporuke koje se tiču optičke hijazme (Dmax \leq 54 Gy kod 94%), i levog i desnog optičkog nerva (Dmax \leq 54 Gy kod 97% i 96% pacijenata), ispoštovane u najvećoj meri. Ovi rezultati su u skladu sa činjenicom da navedene preporuke [77-79] još nisu bile sastavni deo internacionalnih protokola u vreme sprovođenja radioterapije, te samim tim većina ovih organa od rizika nije ni bila delineisana u dato vreme (temporalni lobusi su naknadno delineisani kod svih, kao i supratentorijalni deo mozga i kohlee kod većine naših pacijenata). Takođe, rezultati proizilaze iz činjenice da se pri sprovođenju radioterapije u sklopu lečenja većine tumora mozga, kompromis prilikom ozračivanja volumena mete ne sme praviti na račun zaštite organa od rizika. Recimo, prilikom ozračivanja cele zadnje lobanjske jame kod pacijenata sa meduloblastomom visokog rizika i dalje ne postoji mogućnost adekvatne zaštite kohlearnih struktura, bez podzračivanja ciljnih volumena, što se ni u kom slučaju ne preporučuje [79]. Prilikom radioterapije glioma visokog gradusa, ne savetuje se ovaj kompromis radi zaštite bilo kog organa od rizika, između ostalog ni optičkih nerava, niti optičke hijazme [105]. Kod dece se suočavamo sa specifičnošću primene radioterapije u različitim uzrastima tokom perioda rasta i razvoja, te većina konkretnih preporuka još uvek nije precizno definisana. U zajednici pedijatrijskih radijacionih onkologa sa nestrpljenjem se iščekuju preporuke koje treba da budu donesene od strane PENTEC grupe u narednim godinama [52].

Nakon primarnog lečenja, kod 39,9% pacijenata iz naše grupe došlo je do progresije bolesti. U odnosu na tip progresije bolesti, najvećem broju slučajeva 37,7% došlo je do progresije lokalnog resta tumora, dok se lokalni recidiv se javio kod 13% pacijenata. Kod 20,3% pacijenata javili su se metastatski depoziti bilo intrakranijalno, bilo u kičmenom kanalu, ili na obe lokalizacije. Kod 26,1% došlo je do lokalne progresije praćene bilo intrakranijalnim, bilo kičmenim metastazama ili metastazama na obe lokalizacije, dok su se kod 2,9% pacijenta javile ekstraneuralne metastaze. Od ekstraneuralnih metastaza jedan pacijent sa patohistološkom dijagnozom PNET imao je potvrdu bolesti

u koštanoj srži, dok je drugi sa patohistološkom dijagnozom meduloblastoma imao multiple metastatske depozite u abdomenu i karlici. Ekstraneuralne metastaze kod dece sa tumorima mozga su veoma retke, za razliku od leptomeningealne diseminacije duž neuralne osovine koju najčešće mogu dati meduloblastomi, PNET, tumori germinativnih ćelija, ependimomi, i drugi. Od ekstraneuralnih metastaza, 27,3% slučajeva je direktno vezano za postavljanje ventrikuloperitonealnog šanta. Najčešći pojedinačni entitet koji prema literaturi dovodi do ekstraneuralnih metastaza su meduloblastomi (56,3%) [106]. Među slučajevima vezanim za šant, peritoneum je najčešće mesto metastaziranja (86,6% dece). Metastaze se podjednako često javljaju u kostima (56,3%) i visceralnim organima (55,5%), ali su znatno ređe u limfnim čvorovima (25,3%). Prognoza pacijenata sa ekstraneuralnih metastazama je loša [107].

U sekundarnom pristupu ponovno operativno lečenje je sprovedeno kod 49,3% pacijenta, reiradijacija je sprovedena kod 15,9%, a sekundarna hemioterapija kod 37,7% pacijenata u relapsu bolesti. U našoj seriji pacijenata najmanji broj je lečen ponovnom zračnom terapijom. U slučaju relapsa reiradijacija je opcija lečenja koja može zaustaviti dalju progresiju tumora, ublažiti simptome, a u nekim slučajevima čak i dati mogućnost izlečenja ili dugotrajne kontrole bolesti. Nažalost, reiradijacija nosi velike rizike za ove pacijente. Nema izazovnijeg scenarija za radijacionog onkologa nego da se suoči sa ponovnim zračenjem moždanog tkiva kod dece, često na lokalizaciji koja kontroliše vitalne funkcije neophodne za održavanje života ili na lokalizaciji koja bi mogla rezultirati teškim neurokognitivnim oštećenjem. Potencijal takvih posledica je toliko zastrašujuć da je često teško odlučiti da li koristiti zračenje u ovoj postavci ili prihvatiti progresiju tumora. Do nedavno je postojao mali broj podataka o efikasnosti, toksičnosti i praktičnim obrascima ponovnog ozračivanja za pedijatrijske tumore CNS-a, na osnovu kojih bi se donele prave odluke. U prošloj deeceniji, važne publikacije unapredile su naše razumevanje reiradijacije kod ependimoma, meduloblastoma i DIPG. Janssens i saradnici [108] objavili su da postoji benefit u preživljavanju uz primenu reiradijacije kod DIPG, bez veće neurološke toksičnosti povezane sa ponovnim zračenjem. Studija Tsang-a i saradnika [109] predstavlja najveću kohortu dece sa rekurentnim ependimomima lečenih agresivnom reiradijacijom. Sa dužim praćenjem, čini se da se povezani rizici od toksičnosti povećavaju, ali mnogi bi smatrali ovo prihvatljivim s obzirom na inače lošu prognozu ovih pacijenata i dokazanu efikasnost reiradijacije. Gore navedeni studije pokazuju da se, kada se pažljivo primenjuje, ponovno zračenje može primieniti s prihvatljivom toksičnošću i dokazanom efikasnošću. Ovo sugerise da bi reiradijaciju trebalo snažno razmotriti kao komponentu terapije u budućnosti kod relapsa tumora mozga dece [110].

Pri lečenju tumora mozga u dečijem uzrastu predmet najveće zabrinutosti predstavljaju neželjeni efekti, posebno kod veoma mlade dece. Faktori koji mogu uticati na pojavu neželjenih efekata, sem radioterapije, predstavljaju direktne i indirektne efekte samog tumora i efekte operacije, kao i efekte hemioterapije. Nažalost, dugotrajni neželjeni efekti ostaju glavna poteškoća nakon tretmana dečijih tumora. Deca se suočavaju sa posledicama ili samog tumora mozga ili terapije ili, vrlo često, njihove kombinacije. Redovno i kontinuirano praćenje je neophodno tokom i nakon lečenja zbog pravovremenog otkivanja recidiva tumora/progresije bolesti, kao i otkrivanja i upravljanja neželjenim efektima lečenja. U našim uslovima vrši se redovno praćenje dece do 10 godina nakon završenog tretmana. Tokom redovnih kontrolnih pregeda u našoj grupi pacijenata od neželjenih efekata nakon bolesti i lečenja najčešće je bila zabeležena pojava perzistirajućih neuroloških deficita kod 47% pacijenata, zatim hipotireoza kod 23,8%, slabovidost kod 23,2%, deficit hormona rasta kod 15,2%, dok se teže učenje javilo kod 14,6% i teže pamćenje kod 14,6% pacijenta. Deficit korikosteroidnih hormona pojavio se kod 11,6% pacijenata, SIADHS kod 11%, deficit polnih hormona kod 9,8% pacijenata, dok se oslabljen sluh javio kod 8,5% pacijenata, kao najređa toksičnost.

Neurokognitivni efekti kranijalne radioterapije su do sada opšte poznati. Nakon viših doza zračenja koje se primenjuju za tumore mozga, povećan je rizik od teškoća pri učenju i poremećaja u ponašanju. Mnogi preživeli pacijenti razviju kasne sekvele u vidu kognitivne disfunkcije, neuropsiholoških i emocionalnih poremećaja. Kognitivna oštećenja su česta, a neuropsihološki deficiti utiču na kasniji kognitivni razvoj i usvajanje novih veština. Neurokognitivne funkcije koje su najčešće oštećene nakon radioterapije su pažnja, pamćenje, učenje, što utiče na funkcionisanje i uspeh u daljem školovanju. Uticaj zračenja na neurokognitivni ishod je kompleksan i zavisi od više faktora. Puna doza zračenja na mozak odojčadi verovatno će dovesti do mentalne retardacije i potrebe za doživotnom pomoći pri obavljanju osnovnih potreba. Kod mlađe dece, od 3 do 7 godina starosti, može doći do merljivog pada IQ-a za otprilike 20-30 bodova, što rezultira značajnim poteškoćama u učenju [66]. Važan faktor rizika za pojavu i težinu neurokognitivnih dugoročnih neželjenih efekata je uzrast pri dijagnozi, prisustvo neurofibromatoze tipa 1, lokalizacija i zapremina tumora, kao i operacija. U Merchant-ovoj studiji je pokazano da efekat uzrasta prilikom sprovođenja radioterapijskog tretmana ima veći značaj od primenjene doze. Deca mlađa od 5 godina imaju najteže neurokognitivne neželjene efekte nakon radioterapije [111]. Iz druge Merchantove studije čini se da izlaganje supratentorijalnog mozga ima najznačajniji uticaj na pad IQ-a i to dozama preko 40Gy [112, 113]. Uprkos merama za smanjenje doze i volumena zračenja, volumen koji prima najveću dozu i dalje ima najveći uticaj na neurokognitivne sekvele, što podržava trenutne napore za smanjenje ovog volumena. U našoj grupi pojava otežanog učenja i pamćenja kao sekvela tretmana nije bila naročito česta (14,6%). U ovome ide u prilog i činjenica da su preporuke koje se tiču ozračivanja supratentorijalnog mozga ispoštovane u solidnoj meri. Osim radioterapije, drugi faktori rizika uključuju direktan ili indirektan uticaj tumora, dugogodišnju upotrebu antiepileptičke terapije, parametre tretmana sa većim dugoročnim neželjenim efektima kod zračenja celog mozga u odnosu na parcijalno zračenje mozga, istovremenu upotrebu nekih hemioterapijskih sredstava i karakteristike pacijenta pre bolesti kao što su inteligencija i kvalitet obrazovanja.

Uz kognitivnu difunkciju, endokrinopatije se smatraju najčešćim sekvelama radioterapije. Endokrinološki deficiti nakon radioterapije su česti i manifestuju se mesecima i godinama nakon zračenja. Posebno je značajan rizik od deficijencije hormona rasta i drugih hormona hipofize nakon zračenja tumora CNS-a centralne lokalizacije sa značajnim doprinosima doze na hipofizu i hipotalamus [114]. Takođe, povećan je i rizik od sekundarnog hipotireoidizma, nakon kraniospinalne zračne terapije. Standardni tretman sastoji se od supstitucione terapije [68]. U našoj grupi pacijenata endokrini efekti su takođe bili izuzetno česti, hipotireoza kod 23,8%, deficit hormona rasta kod 15,2%, kortikosteroidnih hormona kod 11,6%, SIADHS kod 11%, deficit polnih hormona kod 9,8% pacijenata. Ovo je u skladu sa činjenicom da su preporuke koje se tiču hipofize ispoštovane u umerenoj meri. U Merchant-ovoj seriji nakon 10 godina od tretmana postojao je sličan trend, najčešća je bila supstitucija tiroidnih hormona (64%), zatim hormona rasta (48,9%), kortikosteroidnih hormona (19,2%), polnih hormona (34,2%) i tretman SIADHS (5,2%) [111]. Neophodno je redovno i dugogodišnje pažljivo praćenje endokrine funkcije lečene dece, posebno imajući u vidu da se deficiti mogu javiti nako više godina.

Oštećenje sluha je najčešće neurosenzitivno oštećenje i nastaje zbog zračenja unutrašnjeg uha tokom sprovođenja boost-a na zadnju lobanjsku jamu kao i zbog upotrebe cisplatine. Faktor koji doprinosi u velikoj meri je i prisustvo ventrikuloperitonealnog šanta [115, 116], kao i uzrast deteta prilikom primene radioterapije [117]. Hipoakuzija može biti unilateralna ili bilateralna. Merchant je u svojoj seriji pokazao da 5,7% dece ima oštećenje sluha nakon 10 godina od tretmana [111]. Ovo je bila neuobičajena toksičnost u njegovom istraživanju, a očekuje se da će se daljom redukcijom margina još više smanjiti učestalost ove toksičnosti radioterapije. Oslabljen sluh se javio kod 8,5% naših pacijenata,

takođe kao najređa toksičnost. Ovi rezultati, na sreću, nisu u skladu sa činjenicom da je analizom dozimetrijskih karakteristika radioterapijskog plana preporuka koja se tiče desne i leve kohlee ispoštovana je u najmanjoj meri. Možda je preporuka $D_{mean} < 35$ Gy ipak previše strog zahtev koji se u velikom broju slučajeva nije mogao ostvariti, a posebno ne kod zračenja cele zadnje lobanjske jame. Doza koju propisuje QUANTEC kod odraslih ostaje $D_{mean} < 45$ Gy [51]. Nakon radioterapijskog tretmana, neophodno je redovno kontrolisati sluh dece audimetrijski [67].

Slabovidost se javila kod 23,2% naših pacijenata nakon lečenja. Dozimetrijske preporuke koje se tiču optičke hijazme i optičkih nerava su ispoštovane u najvećoj meri. Deca s primarnim tumorima mozga mogu imati oštećenje ili gubitak vida zbog zahvaćenosti aferentnih vidnih puteva ili zbog edema papile optičkog nerva, kao i zbog strabizma i paralize kranijalnih nerava. Deficiti vida mogu ostati neprepoznati sve do kasnijeg perioda u životu, godinama nakon tretmana primarnog tumora. Sistematsko upućivanje dece na pregled i procenu od strane oftalmologa trebalo bi da se uključi rano tokom lečenja primarnih tumora mozga, jer ova procena može poboljšati vizuelne rezultate i kvalitet života dece s rizikom od gubitka vida zbog ambliopije kao posledice osnovne lezije [118].

Od neželjenih efekata nakon bolesti i lečenja najčešće je bila zabeležena pojava perzistirajućih neuroloških deficita kod 47% dece u našoj seriji. Zbog perzistirajućih neuroloških deficita nakon lečenja, rehabilitacija zbog oslabljene motoričke sposobnosti i mišićne snage može biti potrebna deci sa tumorima mozga tokom dužeg vremenskog perioda. Logopedi, fizikalni i radni terapeuti mogu biti uključeni u neki oblik rehabilitacije. Fizička, radna i govorna terapija mogu pomoći u poboljšanju snage, funkcije i brzine oporavka dece posle lečenja [119].

Nema puno studija sa kojim bismo uporedili svoje rezultate o preživljavanju dece sa tumorima mozga, a posebno iz manje razvijenog sveta, u kome živi najveći broj pedijatrijske populacije. Sve objavljene studije pokazuju da se preživljavanje dece sa tumorima mozga poboljšalo poslednjih godina. U našoj studiji, srednje vreme preživljavanja bilo je 94,5 meseci (7,9 godina), a verovatnoće OS za 2, 5 i 10 godina bile su 68,8%, 59,4% i 52,8%. Naše stope preživljavanja su uporedive sa rezultatima iz drugih centara i zemalja. U studiji iz Poljske, Pogorzala i saradnici [82] izvestili su o sličnim nalazima sa verovatnoćom preživljavanja od 5 i 10 godina od 60,9% i 58,2%. Istraživači iz Australije i Švedske prijavili su više stope 5-godišnjeg preživljavanja od 80% i 76% [100, 102], a Nigerija, Tunis i Sudan su prijavili niže stope od 47%, 45% i 13%, respektivno [85,88,91]. Moramo naglasiti činjenicu da su našu seriju činili samo pacijenti koji su nakon operacije primili neki oblik adjuvantne terapije. Na taj način u našu analizu nije uključen nezanemarljiv broj slučajeva sa dobrom prognozom koji su zahtevali samo operativno lečenje. Sigurni smo da bi uključivanjem ovih pacijenata naši rezultati bili još bolji.

Srednje vreme preživljavanja naše dece sa tumorima mozga bez znakova bolesti bilo je 107,7 meseci (8,97 godina), a verovatnoće DFS od 2, 5 i 10 godina iznosile su 86,0%, 71,5% i 69,8%. Srednje vreme preživljavanja grupe dece sa rezidualnim tumorima mozga do progresije bolesti bilo je znatno kraće 78,0 meseci (6,5 godina). Verovatnoće PFS od 2, 5 i 10 godina bile su 62,2%, 50,2% i 47,0%. Nema puno studija sa kojim bismo uporedili svoje rezultate, imajući u vidu da je DFS i PFS u našoj studiji analiziran na celoj seriji pacijenata sa tumorima mozga i da mali broj studija uopšte objavljuje podatke o preživljavanju.

Nismo pronašli značajne razlike u OS na osnovu pola ili starosti pacijenata, osim činjenice da su pacijenti koji su u vreme postavljanja dijagnoze imali 14 godina ili više živeli duže u odnosu na druge, a utvrđeno je i da je uzrast faktor koji predviđa bolji ishod u univarijantnoj analizi. U studiji Lanneringa i saradnika [102] novorođenčad (<1 godine starosti) imala su lošije preživljavanje u odnosu na stariju decu, a posebno decu stariju od 10 godina u trenutku postavljanja dijagnoze.

Utvrđeno je da je prezentacija bolesti sa hormonskim abnormalnostima faktor koji predviđa loš ishod u našoj seriji, dok je prezentacija sa neurološkim deficitima predviđala bolji ishod u univarijantnoj analizi. Razlog za to može biti što deca sa evidentnim neurološkim znacima brže dobijaju dijagnostički imidžing i naknadno lečenje u odnosu na decu sa drugim simptomima, a posebno hormonskim abnormalnostima, koje mogu biti uzrokovane mnogim drugim stanjima koja dovode do pogrešne dijagnoze.

U univarijantnoj analizi naše studije utvrđeno je da je lokalizacija tumora mozga faktor koji predviđa loš ishod. Naši pacijenti sa supratentorijalnim tumorima živeli su duže od pacijenata sa tumorima infratentorijalne lokalizacije i pacijenata sa tumorima u oba kompartmenta, kao i u literaturi [85].

U našem istraživanju pacijenti sa nepoznatom histopatologijom (gliomi moždanog stabla) i HGG imali su kraći život od pacijenata sa embrionalnim tumorima, ependimomima i LGG. Poljska studija [82] takođe je objavila stope preživljavanja prema histologiji kod njihovih pacijenata i naši rezultati su bili prilično slični. Pronašli smo veće stope preživljavanja kod pacijenata sa ependimomom, baš kao i autori iz Australije [100]. Ipak, oni su bolje rezultate postigli sa HGG. Veruju da svoje dobre rezultate duguju agresivnoj prirodi operacije i radioterapije, kao i rutinski ponuđenim reoperacijama rezidualnih tumora, što i u našim okolnostima nije retka praksa.

Nakon tretmana LGG, stopa preživljavanja je relativno visoka i prema literaturnim podacima iznosi oko 80–85%, ali kasni relaps bolesti nije neuobičajen [120]. Tretman ovih tumora je varijabilan i zavisi od lokalizacije tumora, starosti pacijenta, prisutnosti genetičkih mutacija, itd. Cilj lečenja je trajna kontrola bolesti ili izlečenje uz očuvanje funkcije. Inicijalni tretman se obično sastoji od hirurške resekcije, koja bi trebalo da bude kompletna koliko i sugurna. Ovo je obično jednostavnije za tumore koji se javljaju u hemisferama mozga, gde je kompletnu resekciju obično moguće izvesti, u poređenju sa tumorima koji nastaju iz optičkog trakta ili optičke hijazme. LGG mogu imati duge periode "mirovanja" čak i kada nisu kompletno resekovani [121]. Serija studija je definisala strategiju za lečenje ovih tumora. Nakon inicijalne maksimalne hirurške resekcije sledi period praćenja pacijenta. Pacijenti sa kliničkim ili radiološkim dokazima progresije bolesti, pacijenti sa ozbiljnom simptomatologijom ili ugroženim vidom dobijaju nehirurški tretman. Deca starija od 7 godina se tretiraju radioterapijom. Deca od 7 ili manje godina, kao i deca sa neurofibromatozom tipa 1 primaju hemioterapiju sa ciljem odlaganja radioterapije. Postoji nada da će upotrebom ove strategije kod mlađe dece dugoročni neurokognitivni efekti biti manji zbog odlaganja radioterapije [122]. Kod većine dece sa LGG se može postići ili odgovor ili stabilizacija tumora koji je ranije bio u progresiji. Pacijenti koji se inicijalno leče hemioterapijom, ukoliko imaju progresiju tokom hemioterapije dobijaju radioterapiju, i obrnuto. Primenom konformalnih tehnika radioterapije može se smanjiti volumen normalnog mozga unutar zračnog volumena što ima potencijal da smanji pojavu dugoročnih neželjenih efekata i predstavlja prioritet kod ovih pacijenata koji imaju visoku mogućnost dugoročnog preživljavanja [123]. U našoj seriji sva deca sa LGG su lečena primenom adjuvatne terapije nakon operacije, bilo hemio-, bilo radioterapije, sa odličnim ishodom lečenja. Verovatnoća 5-godišnjeg preživljavanja dece sa LGG u našoj studiji iznosila je 90,5%. Dobar ishod ove dece je potvrđen i u univarijantnoj analizi.

Za razliku od odraslih, kod kojih HGG predstavljaju najčešću grupu primarnih tumora mozga, HGG su retki u detinjstvu. Kao i kod HGG koji se javljaju kod odraslih, prognoza kod dece je generalno veoma loša, a stope petogodišnjeg preživljavanja trenutno su oko 20% [124]. Lečenje se zasniva na hirurškoj resekciji, postoperativnoj radioterapiji i hemioterapiji. Hirurška resekcija je često ograničenog opsega zbog infiltrativne prirode tumora. Postoji značajna veza između stepena hirurške resekcije i ishoda [125]. Postoperativna lokalna radioterapija je primarna komponenta inicijalnog

lečenja dece sa malignim gliomima. Uprkos eskalaciji doze, većina studija ukazuje na to da kod ove dece prevladaju centralni relapsi (unutar volumena visokih doza) [126]. Jedno-, dvo- i petogodišnje verovatnoće preživljavanja naših pacijenata sa HGG iznosile su 61,9%, 19,0% i 9,5%, što je u skladu sa literaturnim podacima. HGG histopatološka forma kao faktor lošeg ishoda je potvrđena i u univarijantnoj, kao i multivarijantnoj analizi naše studije.

U našoj studiji jedno-, dvo- i petogodišnje verovatnoće preživljavanja dece sa nepoznatom histopatološkom formom (tumorima moždanog stabla) iznosile su 31,6%, 10,5% i 0,0%. Nepoznata histopatološka forma kao faktor lošeg ishoda je potvrđena i u univarijantnoj, kao i multivarijantnoj analizi. Većina dece sa tumorima moždanog stabla ima difuzne unutrašnje gliome ponsa (DIPG) koji su, podvrgnuti biopsiji, uglavnom pokazali visoko-gradusnu prirodu. Oni se mogu dijagnostikovati na osnovu tipičnog izgleda na MR imidžingu, te se obično ne bioptiraju. Nezavisno od histologije, prognoza je veoma loša. Zbog svega navedenog, radioterapija se često mora brzo započeti. Iako radioterapija dovodi do poboljšanja neuroloških simptoma kod oko 70% dece, medijana preživljavanja je oko 9 meseci i postoji samo nekoliko pacijenata sa dugogodišnjim preživljavanjem u literaturi [127]. Tretman ove dece ostaje veliki izazov, a palijativno zbrinjavanje obično stupa na snagu u relativno ranoj fazi. Preživljavanje bez progresije je kratko, obično manje od 6 meseci [128]. Ni hiperfrakcionisani ni akcelarisani radioterapijski režimi nisu poboljšali ishod ovih pacijenata. Trenutni protokoli procenjuju nove pristupe u medikamentoznoj terapiji.

Ependimomi su istorijski, tretirani hirurškom ekscizijom, nakon čega je sledila radioterapija, koja je generalno bila kraniospinalna za pacijente sa tumorima zadnje lobanjske jame ili patohistologijom visokog gradusa. Činjenica da ependimomi daju relaps u vidu leptomeningealne diseminacije u 7-15% slučajeva dovela je u pitanje primenu kraniospinalnog zračenja kod ove grupe pacijenata, posebno imajući u vidu toksičnost. Ukupna petogodišnja stopa preživljavanja ove dece iznosi oko 50-60% [129]. U većini studija kao prognostički faktori navode se opseg hirurške resekcije i gradus tumora. Predominantna lokalizacija relapsa je unutar operativnog ležišta primarnog tumora, tako da su trenutni istraživački napor usmereni su na poboljšanje lokalne kontrole tumora [130]. Kod ovih tumora jako je važno pokušati postići kompletnu ili skoro kompletnu resekciju. Kod kompletno resekovanih tumora primenjuje neposredna postoperativna lokalna radioterapija, čak i kod dece starosti od 12-18 meseci, sa preporučenim dozama od 54 Gy i više. U Severnoj Americi Merhantova serija je pokazala benefit od tretmana višim dozama od 59,4 Gy uz primenu visoko-konformalnih tehnika [131]. Za pacijente sa rezidualnom bolešću ispituje se primena hemioterapije uz standardnu visoku dozu radioterapije kao i dodatak stereotaksičnog boost-a od 2x4Gy. Sa ependimomima u našoj seriji postignuti su izuzetno dobri rezultati, petogodišnja verovatnoća preživljavanja od 84,6%. Verujemo da je ovo posledica visokog stepena totalne resekcije, koja je ponekad postignuta iz više navrata, kod naše dece, kao i precizne i pravovremene postoperativne radioterapije.

Naši pedijatrijski pacijenti sa embrionalnim tumorima imali su petogodišnju verovatnoću preživljavanja od 62,7%. Supratentorijalni CNS embrionalni tumori imaju značajno lošiju prognozu od meduloblastoma, približno 40-50% petogodišnje preživljavanje, u poređenju sa 60-70% kod dece sa meduloblastom [132]. U našoj grupi pacijenata su u znatnoj meri preovlašćivali meduloblastomi, te iz tog razloga imamo ovako dobre rezultate. Meduloblastomom i CNS embrionalni tumori se tretiraju početnom hirurškom resekcijom praćenom kraniospinalnom radioterapijom i dodatnom dozom zračenja, *boost*-om na primarno ležište tumora/zadnju lobanjsku jamu, uz primenu hemioterapije. Postojeće strategije lečenja meduloblastoma zasnivaju se na određivanju grupe rizika. Pacijenti sa meduloblastomom se prema kliničkim parametrima klasifikuju u dve prognostičke grupe, grupu standardnog i visokog rizika. Uzrast predstavlja ključni faktor, što se pripisuje agresivnoj prirodi tumora u grupi obolelih mladih od 3 godine kao i ograničenim mogućnostima lečenja ovoj grupi pacijenata.

Kod dece mlađe od 3 godine se, obzirom na neprihvatljiv rizik od ozbiljnih neurokognitivnih oštećenja, ne primenjuje zračna terapija. Ishod lečenja je najčešće loš. Uz mlađe životno doba pacijenta, veći postoperativni rezidualni tumor, prisustvo metastaza u momentu dijagnoze, lošija prognoza povezana je i sa MYC amplifikacijom, anaplastičnim ili krupnoćelijskim histološkim podtipom i molekularnom podgrupom 3 ili SHH podgrupom sa TP-53 mutacijom [132,133]. Danas upotrebom konformalnih tehnika mnogi centri sprovode *boost* na ležište tumora i tako značajno redukuju zračni volumen kao i doze na temporalni lobus, hipotalamus i unutrašnje uho uz petogodišnje preživljavanje 84% u grupi standardnog rizika. Zračnu terapiju treba započeti 4-6 nedelja nakon operacije, a zračni tretman ne bi trebalo da traje duže od 50 dana, s obzirom da duži tretman negativno utiče na rezultate lečenja. Aktuelni protokoli lečenja baziraju se na primeni redukovane doze zračenja na kraniospinalni aksis od 23,4 Gy u 13 frakcija uz upotrebu hemioterapije, kod određene grupe pacijenata sa standardnim rizikom. Redukovane doze zračne terapije, uz upotrebu hemioterapije, daju odlične rezultate lečenja, sa petogodišnjim preživljavanjem bez progresije bolesti kod oko 80% pacijenata. Pacijenti iz grupe visokog rizika tretiraju se dozom od 35,2-39,6 Gy u 22 frakcije na kraniospinalni aksis, uz primenu hemioterapije, čime je postignuto petogodišnje preživljavanje od 70%. Obe grupe zračnu terapiju nastavljaju *boost* dozom na zadnju lobanjsku jamu/ležište tumora do ukupne doze 54-55,8 Gy [134]. Hemioterapija se primenjuje u adjuvantnom pristupu kod svih pacijenata, kod dece mlađe od 3 godine u cilju odlaganja radioterapije i za lečenje rekurentne bolesti. Upotreba hemioterapije kod pacijenata iz grupe standardnog rizika omogućila je redukovanje doze zračenja, što je od izuzetnog značaja obzirom na kasne sekvele zračne terapije. Supratentorijalni embrionalni tumori se tretiraju kao meduloblastomi visokog rizika [135].

U našoj seriji imali smo dobre ishode dece sa tumorima germinativnih ćelija (5-godišnje OS 90,9%). Ovakav rezultat je u velikoj meri postignut zahvaljujući dobrom odgovoru na terapiju koji ovi tumori duguju svojoj hemio- i radiosenzitivnosti. Sva deca sa kraniofaringeomima su, kao što je i očekivano, preživela u našoj seriji. Iako se smatraju patohistološki benignim, kraniofaringeomi su često povezani sa značajnim morbiditetom, kao što je insuficijencija hormona hipofize, insipidni dijabetes i poremećaje funkcije hipotalamusa, kao što je gojaznost, promene u ličnosti i promenjene kognitivne funkcije.

Ozbiljnost neuroloških simptoma kvantifikovana pomoću NFS nakon prijema u naš Institut, imala je uticaj na OS. Pacijenti sa nižim NFS su živeli duže u odnosu na pacijente sa višim NFS. Univarijantnom analizom NFS je dokazan kao terapijski faktor koji predviđa loš ishod. U literaturi je prijavljeno bolje preživljavanje kod pedijatrijskih pacijenata sa glioblastomom i preoperativnim Karnofsky performans statusom (KPS) ≥ 80 [136]. Čini se da je veza između performans statusa, kao i težine neuroloških deficita i preživljavanja prisutna kod pedijatrijskih pacijenata sa tumorima mozga, kao i kod odraslih, i zahteva dalju analizu. NFS bi se mogao smatrati potencijalnim prediktorom ishoda kod dece sa tumorima mozga.

U našoj seriji preživljavanje dece koja su podvrgnuta GTR bilo je duže od dece kod kojih su postignuti manji stepeni resekcije. Opseg resekcije je takođe bio faktor za koji je utvrđeno da je povezan s poboljšanim ishodom u univarijantnoj analizi. Opsežna resekcija je cilj lečenja većine dece s tumorima mozga, međutim, potpuna resekcija obično nije izvodljiva za duboko smeštene, infiltrativne lezije [137]. Imajući u vidu važnost GTR na preživljavanje, postoji nada da su daljim poboljšanjem opsega resekcije zajedno sa poboljšanjem drugih modaliteta lečenja mogući još bolji ishodi dece sa tumorima mozga.

Naši pacijenti sa NED nakon operacije i nakon prijema u IORS živjeli su duže od pacijenata sa LRD i DD. Visoka statistička značajnost proširenosti bolesti na preživljavanje dokazana je

univarijantnom i multivarijantnom analizom. Ovi nalazi su u skladu sa mnogim izveštajima o pedijatrijskim tumorima mozga iz literature i važnost potpune resekcije/odsustva rezidualnog tumora ostaje najistaknutija u zbrinjavanju glioma i ependimoma [138, 139]. Takođe je opšte poznato da deca sa diseminovanim tumorima imaju nepovoljnije ishode, iako je kod meduloblastoma postignut određeni napredak [140].

Univarijantnom analizom terapijski faktori koji predviđaju loš ishod u smislu kraćeg ukupnog preživljavanja u našoj seriji bili su doza kraniospinalne radioterapije i CNS toksičnost tokom primene radioterapije. Multivarijantnom analizom, doza kraniospinalne radioterapije je ostala jedini jak radioterapijski faktor rizika za OS. Ovakav rezultat nije iznenađenje, s obzirom da je grupa pacijenata koji dobijaju višu dozu kraniospinalne radioterapije grupa sa visokim rizikom ili već diseminovanom bolešću, koji svakako imaju lošiji ishod.

Terapijski faktori koji predviđaju bolji ishod bili su tip primenjene radioterapije (kraniospinalna naspram lokalne), *boost* doza na zadnju lobanjsku jamu, primena konkomitantne hemioterapije uz radioterapiju, ponovna operacija rest/recidiva, primena sekundarne hemioterapije i broj ciklusa sekundarne hemioterapije. Multivarijantnom analizom, broj ciklusa sekundarne hemioterapije je ostao jedini protektivni hemioterapijski faktor za OS. Imajući ovo u vidu, trebalo bi doneti dobro ramotriti i potencijalno odluku za lečenje simptomatsko-suportivnom terapijom što kasnije moguće kod dece sa tumorima mozga u relapsu bolesti.

Što se tiče toksičnosti tretmana, multivarijantnom analizom, neurološki deficit nakon tretmana i hipotireoza ostali su kao jaki faktori rizika za OS. Ovakav rezultat bi mogao proizilaziti iz činjenice da neurološki deficit nakon tretmana imaju uglavnom deca sa opsežnom rezidualnom bolešću koja narušava integritet moždanih struktura. Deca nakon visokih doza kraniospinalne radioterapije najčešće imaju hipotireozu.

Ograničenja ove studije su uključivanje dece sa tumorima mozga lečenih nekim vidom adjuvantnog lečenja nakon operacije, a ne sve dece sa tumorima mozga u Srbiji, što ovu studiju čini retrospektivnom serijom pedijatrijskih pacijenata lečenih u jednoj ustanovi, iako je ta ustanova nacionalni referentni onkološki centar, IORS. Nažalost, nezanimariv broj slučajeva sa dobrom prognozom koji su zahtevali samo operaciju nije uključen u našu analizu, što bi naše rezultate lečenja učinilo još boljim.

Republika Srbija se sa 6,945 miliona stanovnika nalazi na listi Svetske banke kao zemlja sa srednjim dohotkom [141], a precizni podaci o deci sa tumorima CNS-a još uvek nisu uspostavljeni, kao i u nekim drugim zemljama Južne i Istočne Evrope [142]. Međutim, program koji je usvojila Vlada za unapređenje kontrole malignih bolesti u Srbiji za period 2020.–2022. predviđa uspostavljanje posebnog registra za pedijatrijske malignitete, sa kojim ćemo, nadamo se, prevazići ove nedostatke i moći preciznije da uporedimo naše rezultate sa svetom. Iako je ova studija bila analiza zasnovana na podacima jedne bolnice, rezultati su slični podacima iz drugih serija i izveštajima dobro uspostavljenih populacionih studija. Naši rezultati lečenja nisu inferiorniji u odnosu na podatke iz razvijenih zemalja i superiorniji su od podataka iz nekih zemalja u razvoju. S budućom implementacijom nacionalnog pedijatrijskog registra za rak, očekujemo bolje izveštavanje, pa čak i preživljavanje dece s tumorima mozga [143].

Imajući u vidu značaj proširenosti bolesti na preživljavanje, postoji nada da su daljim poboljšanjem opsega hirurške resekcije, uz poboljšanje drugih modaliteta lečenja, mogući još bolji ishodi. Takođe, implementacijom nove WHO klasifikacije s molekularnim karakteristikama

pedijatrijskih tumora mozga i specifičnim ciljanim terapijskim agensima u budućnosti, očekujemo revolucionarna poboljšanja u prognozi ovih pacijenata, kao i kod nekih drugih bolesti [144, 145].

U pedijatrijskoj onkologiji je neophodno određivanje prognostičkih grupa, u zavisnosti od poznatih kliničkih parametara, u cilju kreiranja odgovarajuće terapije za svakog pacijenta sa tumorom mozga [146]. Na ovaj način, pedijatrijski pacijenti sa lošijom prognozom bi bili predodređeni za intenzivniju terapiju, dok bi oni sa boljom prognozom imali manje intenzivan protokol lečenja. Ovo bi dovelo i do optimizacije očekivanih akutnih i kasnih toksičnih efekata primenjene kombinovane terapije, što naročito ima značaj kod dece u fazi rasta i razvoja [147]. Ovakav pristup u budućnosti predstavlja korak bliže personalizovanoj terapiji tumora mozga dece uz očuvanje ili poboljšanje rezultata lečenja i poboljšanjem kvaliteta života izlečene dece [148, 149]. Potrebna su dalja kolaborativna istraživanja širom sveta kako bi se steklo bolje znanje i razumevanje pedijatrijskih tumora mozga.

Deca sa tumorima mozga imaju šansu za dugogodišnje preživljavanje. Uz rad obučenog i posvećenog multidisciplinarnog tima, mogu se postići adekvatni rezultati u lečenju ove dece. Očekuje se da će razumevanjem molekularne biologije tumora, daljim napretkom u operativnom lečenju, primenom savremenih radioterapijskih tehnika i inovativnim načinima sistemskog lečenja, kao i adekvatnom rehabilitacijom, doći do daljeg poboljšanja ishoda lečenja dece sa tumorima mozga.

6. ZAKLJUČCI

1. U našoj studiji, od 173 pacijenta sa primarnim tumorom mozga srednje vreme preživljavanja bilo je 94,5 meseci (7,9 godina), a kumulativne verovatnoće ukupnog preživljavanja od 2, 5 i 10 godina iznosile su 68,8%, 59,4% i 52,8%.

2. Nakon primarnog lečenja 54,3% pacijenata je bilo u kompletnoj remisiji, bez znakova tumora. Srednje vreme preživljavanja dece sa tumorima mozga bez znakova bolesti bilo je 107,7 meseci (8,9 godina). Verovatnoće ukupnog preživljavanja bez znakova bolesti od 2, 5 i 10 godina iznosile su 86,0%, 71,5% i 69,8%.

3. Nakon primarnog lečenja 45,7% dece je imalo rezidualnu bolest. Srednje vreme preživljavanja grupe dece sa tumorima mozga do progresije bolesti bilo je 78,0 meseci (6,5 godina). Verovatnoće ukupnog preživljavanja do progresije bolesti od 2, 5 i 10 godina iznosile su 62,2%, 50,2% i 47,0%.

4. U odnosu na pol ili uzrast pacijenata nismo pronašli značajne razlike u ukupnom preživljavanju, osim činjenice da su pacijenti koji su u vreme postavljanja dijagnoze imali 14 godina ili više živeli duže u odnosu na drugu decu, a utvrđeno je i da je uzrast faktor koji predviđa bolji ishod u univarijantnoj analizi.

5. Utvrđeno je da je prezentacija bolesti sa neurološkim deficitima faktor koji predviđa bolji ishod u našoj seriji, dok je prezentacija bolesti sa hormonskim abnormalnostima predviđala lošiji ishod u univarijantnoj analizi.

6. Lokalizacija tumora mozga je bio faktor koji predviđa loš ishod u univarijantnoj analizi naše studije. Naši pacijenti sa supratentorijalnim tumorima živeli su duže od pacijenata sa tumorima infratentorijalne lokalizacije i pacijenata sa tumorima u oba kompartmenta.

7. Patohistološki tip tumora značajno utiče na rezultate lečenja dece sa tumorima mozga. Pacijenti sa nepoznatom patohistološkom formom (gliomi moždanog stabla) i visokogradusni gliomi imali su kraći život od pacijenata sa embrionalnim tumorima, ependimomima i niskogradusnim gliomima. Multivarijantnom analizom visokogradusni gliomi i nepoznata patohistološka forma tumora ostali su jaki faktori rizika za ukupno preživljavanje.

8. U našoj seriji preživljavanje dece koja su podvrgnuta totalnoj resekciji bilo je duže od dece kod kojih su postignuti manji stepeni resekcije. Opseg resekcije je takođe bio faktor za koji je utvrđeno da je povezan s poboljšanim ishodom u univarijantnoj analizi.

9. Naši pacijenti bez znakova bolesti nakon operacije živeli su duže od pacijenata sa lokalnom rezidualnom bolešću i diseminovanom bolešću. Visoka statistička značajnost proširenosti bolesti na preživljavanje dokazana je univarijantnom i multivarijantnom analizom. Prisustvo lokalne rezidualne bolesti nakon operacije i diseminovne bolesti ima snažan negativan uticaj na preživljavanje.

10. Od radioterapijskih parametara, multivarijantnom analizom, doza kraniospinalne radioterapije je ostala jedini jak radioterapijski faktor rizika za ukupno preživljavanje. Broj ciklusa sekundarne hemioterapije je ostao jedini protektivni hemioterapijski faktor za ukupno preživljavanje u multivarijantnoj analizi.

11. Od neželjenih efekata nakon bolesti i lečenja, multivarijantnom analizom, neurološki deficit nakon tretmana i hipotireoza ostali su kao jaki faktori rizika za ukupno preživljavanje.

12. Analizom dozimetrijskih karakteristika radioterapijskog plana kod naših pacijenata, zaključeno je da su ICRU preporuke koji se tiču ciljnih volumena (klinički ciljni volumen i planirani ciljni volumen) u velikoj meri ispoštovane.

13. Analizom dozimetrijskih karakteristika radioterapijskog plana kod naših pacijenata, zaključeno je da su relevantne preporuke koje se tiču ograničenja doze na organe od rizika u zadovoljavajućoj meri ispoštovane.

14. Deca sa tumorima mozga imaju šansu za dugogodišnje preživljavanje. Uz rad obučenog i posvećenog multidisciplinarnog tima, mogu se postići adekvatni rezultati u lečenju ove dece. Očekuje se da će razumevanjem molekularne biologije tumora, daljim napretkom u operativnom lečenju, primenom savremenih radioterapijskih tehnika i inovativnim načinima sistemskog lečenja, kao i adekvatnom rehabilitacijom, doći do daljeg poboljšanja ishoda lečenja dece sa tumorima mozga.

7. LITERATURA

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015.
2. Peris-Bonet R, Martínez-García C, Lacour B, et al. Childhood central nervous system tumours - incidence and survival in Europe (1978-1997): Report from Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006;42(13):2064-2080. doi:10.1016/j.ejca.2006.05.009
3. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*. 2019;21:V1-V100. doi:10.1093/neuonc/noz150
4. Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer j Clin*. 2014;64:83-103. doi:10.3322/caac.21219
5. Gatta G, Peris-Bonet R, Visser O et al. Geographical variability in survival of European children with central nervous system tumours. *Eur J Cancer*. 2017;82:137-148. doi:10.1016/j.ejca.2017.05.028
6. Zhang J, Walsh MF, Wu G, et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med* 2015;373(24):2336-46. doi: 10.1056/NEJMoa1508054
7. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, et al. Neurofibromatosis type 1 Revisited. *Pediatrics* 2009;123:124-33. doi: 10.1542/peds.2007-3204
8. Singhal S, Birch JM, Kerr B, Lashford L, Evans DG. Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas. *Arch Dis Child* 2002;87:65-70. doi: 10.1136/adc.87.1.65
9. Gutmann DH. Using neurofibromatosis-1 to better understand and treat pediatric low-grade glioma. *J Child Neurol* 2008;23:1186-94. doi: 10.1177/0883073808321061
10. Ullrich NJ, Robertson R, Kinnamon DD, et al. Moyamoya following cranial Irradiation for primary brain tumors in children. *Neurology* 2007;68:932-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000257095.33125.48
11. Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, et al. TP53 Germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: Mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *J Med Genet* 2010;47:421-8. doi: 10.1136/jmg.2009.073429
12. Dunkel IJ, Jubran RF, Gururangan S, et al. Trilateral retinoblastoma: Potentially curable with intensive chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:384-7. doi: 10.1002/pbc.22336
13. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372:657-68. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61279-9
14. Hottinger AF, Khakoo Y. Neurooncology of familial cancer syndromes. *J Child Neurol* 2009;24:1526-35. doi: 10.1177/0883073809337539
15. Hottinger AF, Khakoo Y. Update on the management of familial central nervous system tumor syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007;7:200-7. doi: 10.1007/s11910-007-0031-5

16. Weinstein JL, Ayyanar K, Watral MA. Secondary neoplasms following treatment for brain tumors. *Cancer Treat Res* 2009;150:239-73. doi: 10.1007/b109924_16
17. Reulecke BC, Erker CG, Fiedler BJ, Niederstadt TU, Kurlemann G. Brain tumors in children: Initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis. *J Child Neurol* 2008;23:178-83. doi: 10.1177/0883073807308692
18. Wilne S, Koller K, Collier J, et al. The diagnosis of brain tumours in children: A guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Arch Dis Child* 2010;95: 534-9. doi: 10.1136/adc.2009.162057
19. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T. Seizures caused by brain tumors in children. *Seizure*. 2017 Jan;44:98-107. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.028.
20. Wilne S, Collier J, Kennedy C, et al. Presentation of childhood CNS tumours: A systematic review and Meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:685-95. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70207-3.
21. Yazici N, Varan A, Akalan N, et al. Diencephalic tumors in children: A 30-year experience of a single institution. *Childs Nerv Syst* 2011; 27:1251-6. doi: 10.1007/s00381-011-1395-z
22. Hoehn ME, Calderwood J, O'Donnell T, Armstrong GT, Gajjar A. Children with dorsal midbrain syndrome as a result of pineal tumors. *J AAPOS*. 2017; 21(1):34-38. doi: 10.1016/j.jaapos.2016.09.024
23. Fults DW, Taylor MD, Garzia L. Leptomeningeal dissemination: a sinister pattern of medulloblastoma growth. *J Neurosurg Pediatr* 2019 Feb 15;1-9. doi: 10.3171/2018.11.PEDS18506
24. Combaz X, Girard N, Scavarda D, et al. Imaging of brain tumors in children. *J Neuroradiol*. 2008 Dec;35(5):261-7. doi: 10.1016/j.neurad.2008.03.004
25. Poussaint TY, Rodriguez D. Advanced neuroimaging of pediatric brain tumors: MR diffusion, MR perfusion, and MR spectroscopy. *Neuroimaging Clin N Am* 2006;16:169—92, ix. doi: 10.1016/j.nic.2005.11.005
26. Tzika AA, Astrakas LG, Zarifi MK, et al. Spectroscopic and perfusion magnetic resonance imaging predictors of progression in pediatric brain tumors. *Cancer* 2004;100:1246—56. doi: 10.1002/cncr.20096.
27. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, et al. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology* 2005;235:985—91. doi: 10.1148/radiol.2353031338
28. Cruz L.C.H. et Sorensen A.G. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of brain tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006.;14(2):183-202. doi: 10.1016/j.mric.2006.06.003
29. Le Bas JF, Grand S, Krainik A, et al. Perfusion MR imaging in brain tumors. *J Radiol* 2006;87:807—21. doi: 10.1016/s0221-0363(06)74089-6
30. 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
31. Zulch KJ. *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System*. Vol. 21. Geneva: World Health Organization; 1979.

32. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System*. Berlin: Springer-Verlag; 1993.
33. Kleihues P, Cavenee WK. *World Health Organization Classification of Tumours of the Nervous System*. Lyon: WHO/IARC; 2000.
34. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. *World Health Organization Histological Classification of Tumours of the Central Nervous System*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007.
35. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. *World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System*. 4th ed., updated ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016.
36. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106
37. Fleming AJ, Chi SN. Brain tumors in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2012 Apr;42(4):80-103. doi: 10.1016/j.cppeds.2011.12.002
38. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:946–958. doi: 10.1093/jnci/djp148
39. Souweidane MM. The evolving role of surgery in the management of pediatric brain tumors. *J Child Neurol*. 2009 Nov;24(11):1366-74. doi: 10.1177/0883073809342274
40. Olch AJ. *Pediatric radiotherapy. Planning and treatment*. CRC Press Taylor & Francis Group, 2013.
41. Constine LS, Tarbell NJ, Halperin EC. *Pediatric radiation oncology*. 6th edition. Wolters Kluwer; 2016.
42. ICRU 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda MD 1993. [https://doi.org/10.1093/jicru/os26.1.Report 50](https://doi.org/10.1093/jicru/os26.1.Report%2050)
43. ICRU Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD 1999. [https://doi.org/10.1093/jicru/os32.1.Report 62](https://doi.org/10.1093/jicru/os32.1.Report%2062)
44. ICRU Report 83. Prescribing, recording, and reporting intensity-modulated photon-beam therapy (IMRT)(ICRU Report 83). International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD 2010. <https://doi.org/10.1093/jicru/10.1.Report83>
45. Lee NY, Riaz N, Lu JJ. Editors. *Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy*. Springer International Publishing Switzerland 2015
46. DeNunzio NJ, Yock TI. Modern Radiotherapy for Pediatric Brain Tumors. *Cancers (Basel)*. 2020 Jun 11;12(6):1533. doi: 10.3390/cancers12061533
47. Mahajan A, Paulino A. *Radiation Oncology for Pediatric CNS Tumors*. 1st ed. Springer, 2018.

48. Ajithkumar T, Horan G, Padovani L, et al. SIOPE - Brain tumor group consensus guideline on craniospinal target volume delineation for high-precision radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2018 Aug;128(2):192-197. doi: 10.1016/j.radonc.2018.04.016
49. Banerjee A, Mathay KK. Chemotherapy. In: Gupta N, Banerjee A, Haas-Kogan D, eds. *Pediatric CNS Tumors*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2004.
50. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:109–22. doi: 10.1016/0360-3016(91)90171-y
51. Jackson A, Marks LB, Bentzen SM, et al. The lessons of QUANTEC: Recommendations for reporting and gathering data on dose-volume dependencies of treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl): S155–60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.074
52. Constine LS, Ronckers CM, Hua C-H, et al. Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic (PENTEC): an international collaboration to analyse normal tissue radiation dose-volume response relationships for paediatric cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019;31:199-207. doi: 10.1016/j.clon.2019.01.002
53. Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*. 7th ed. Wolters Kluwer; 2015.
54. IAEA. Recommendations for pediatric radiotherapy programmes – Minimal requirements of quality. *Pediatric Radiation Oncology: Bridging the gap* Vienna, June 2013.
55. IAEA. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. Interm Edition. IAEA Vienna, 2011.
56. IAEA. Radiation Protection in Pediatric Radiology, Safety Report Series No.71. IAEA Vienna, 2012.
57. IAEA. Setting up a Radiotherapy Programme: Clinical, Medical Physicist, Radiation Protection and Safety Aspects, IAEA, Vienna 2008.
58. Kramer S, Meadows AT, Pastore G, et al. Influence of place of treatment on diagnosis, treatment, and survival in 3 pediatric solid tumors. *J Clin Oncol*. 1984;2:917–923
59. Dickens M. *Miracles of Courage: How Families Meet the Challenge of a Child’s Critical Illness*. New York, NY: Dodd, Mead; 1985.
60. Michiels EM, Schouten-Van Meeteren AY, et al. Chemotherapy for children with medulloblastoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 1;1:CD006678. doi: 10.1002/14651858.CD006678.pub2
61. 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: 7621-31. doi: 10.1200/JCO.2005.09.095
62. Qaddoumi I, Sultan I, Broniscer A. Pediatric low-grade gliomas and the need for new options for therapy: Why and how? *Cancer Biol Ther* 2009;8:4-10. doi: 10.4161/cbt.8.1.7237

63. Pollack IF, Agnihotri S, Broniscer A. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions. *J Neurosurg Pediatr.* 2019 Mar 1;23(3):261-273. doi: 10.3171/2018.10.PEDS18377
64. Tamburrini G, Frassanito P, Chieffo D, et al. Cerebellar mutism. *Childs Nerv Syst.* 2015 Oct;31(10):1841-51. doi: 10.1007/s00381-015-2803-6
65. Merchant TE, Conklin HM, Wu S, et al. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J Clin Oncol.* 2009;27:3691–3697. doi: 10.1200/JCO.2008.21.2738
66. Douw L, Klein M, Fagel SS, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: Longterm follow-up. *Lancet Neurol* 2009;8:810-8. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70204-2
67. Barnett G, West C, Dunning A, et al. Normal tissue reactions to radiotherapy, *Nat Rev Canc*, 2009, 9 (2):134-142. doi: 10.1038/nrc2587
68. Chemaitilly W, Cohen L. Endocrine late-effects of childhood cancer and its treatments, *European Journal of Endocrinology*, 2017, 176 (4): 183–203. doi: 10.1530/EJE-17-0054
69. Campen C, Kranick S, Kasner S, et al, Cranial Irradiation Increases Risk of Stroke in Pediatric Brain Tumor Survivors, *Stroke*, Nov 2012.,43 :11, p 3035-3040. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.661561
70. Tsui K, Gajjar A, Li C, et al. Subsequent neoplasms in survivors of childhood nervous system tumors: risk after modern multimodal therapy, *Neuro-oncology*, 2015., 17:3 p 448-456. doi: 10.1093/neuonc/nou279
71. Turner CD, Rey-Casserly C, Liptak CC, Chordas C. Late effects of therapy for pediatric brain tumor survivors. *J Child Neurol* 2009;24:1455-63. doi: 10.1177/0883073809341709
72. Armstrong GT. Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: The experience of the childhood cancer survivor study. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:298-303. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.12.006
73. Eisenstat DD, Pollack IF, Demers A, et al. Impact of tumor location and pathological discordance on survival of children with midline high-grade gliomas treated on Children’s Cancer Group high-grade glioma study CCG-945. *J Neurooncol.* 2015;121:573–581. doi: 10.1007/s11060-014-1669-x
74. Pollack IF. Multidisciplinary management of childhood brain tumors: a review of outcomes, recent advances, and challenges. *J Neurosurg Pediatr.* 2011;8(2):135-48. doi: 10.3171/2011.5.PEDS1178
75. Lucas JT Jr, Cooper DA, Hwang S, et al. Prognostic Relevance of Treatment Failure Patterns in Pediatric High-Grade Glioma: Is There a Role for a Revised Failure Classification System? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(2):450-458. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.039
76. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-6.)

77. Hua C, Bass JK, Khan R, et al. Hearing loss after radiotherapy for pediatric brain tumors: effect of cochlear dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Nov 1;72(3):892-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.050
78. Merchant TE, Conklin HM, Wu S, et al. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 1;27(22):3691-7. doi: 10.1200/JCO.2008.21.2738
79. 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.
80. Alexiou GA, Moschovi M, Stefanaki K, Sfakianos G, Prodromou N. Epidemiology of pediatric brain tumors in Greece (1991–2008). Experience from the “Agia Sofia” Children’s Hospital. *Central Eur Neurochir.* 2011; 72(1):1–4. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1268495>
81. Erdmann F, Winther JF, Dalton SO, et al. Survival from tumours of the central nervous system in Danish children: Is survival related to family circumstances? *International Journal of Cancer.* 2017; 00:1–10. <https://doi.org/10.1002/ijc.31082>
82. Pogorzala M, Styczynski JAN, Wysocki M. Survival and Prognostic Factors in Children with Brain Tumors: Long-term Follow-up Single Center Study in Poland. *Anticancer research.* 2014; 326:323–6. PMID: 24403482 22.
83. Santos MM, Faria CC, Migue’ns J. Pediatric central nervous system tumors: review of a single Portuguese institution. *Child’s Nerv Syst.* 2016; 32(7):1227–36. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3088-0> PMID: 27107888
84. Harmouch A, Taleb M, Lasseini A, Maher M, Sefiani S. Epidemiology of pediatric primary tumors of the nervous system: A retrospective study of 633 cases from a single Moroccan institution. *Neurochirurgie* 2012; 58:14–8. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2012.01.005>
85. Bellil S, Limaiem F, Mahfoudhi H, et al. Descriptive epidemiology of childhood central nervous system tumours in Tunisia: Experience of a single institution over a 15-year period (1990–2004). *Pediatr Neurosurg.* 2008; 44(5):382–7. <https://doi.org/10.1159/000149905>
86. Asirvatham JR, Deepti AN, Chyne R, et al. Pediatric tumors of the central nervous system: a retrospective study of 1,043 cases from a tertiary care center in South India. *Childs Nerv Syst.* 2011; 27(8):1257–63. <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1407-z>
87. Monteith S, Heppner PA, Woodfield MJ, Law AJ. Paediatric central nervous system tumours in a New Zealand population: A 10-year experience of epidemiology, management strategies and outcomes. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2006; 13:722–9. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.08.013>
88. Pinho RS, Andreoni S, Sliva NS, et al. Pediatric Central Nervous System Tumors: A Single-center Experience From 1989 to 2009. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011; 33: (8):605–9. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e31822031d9>
89. Elhassan MMA, Mohamedani AA, Osman HHM, et al. Patterns, treatments, and outcomes of pediatric central nervous system tumors in Sudan: a single institution experience. *Child’s Nerv Syst.* 2019; 35(3):437–44. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-04032-9>

90. Stagno V, Mugamba J, Ssenyonga P, Kaaya BN, Warf BC. Presentation, pathology, and treatment outcome of brain tumors in 172 consecutive children at CURE Children's Hospital of Uganda. The predominance of the visible diagnosis and the uncertainties of epidemiology in sub-Saharan Africa. *Child's Nerv Syst.* 2014; 30(1):137–46. <https://doi.org/10.1007/s00381-013-2297-z>
91. El-Gaidi MA. Descriptive epidemiology of pediatric intracranial neoplasms in Egypt. *Pediatr Neurosurg.* 2012; 47(6):385–95. <https://doi.org/10.1159/000337872>
92. Uche EO, Shokunbi MT, Malomo AO, et al. Pediatric brain tumors in Nigeria: Clinical profile, management strategies, and outcome. *Child's Nerv Syst.* 2013; 29(7):1131–5. <https://doi.org/10.1007/s00381-013-2105-9>
93. Fukuoka K, Yanagisawa T, Suzuki T, et al. Duration between onset and diagnosis in central nervous system tumors: Impact on prognosis and functional outcome. *Pediatr Int.* 2014; 56(6):829–33. <https://doi.org/10.1111/ped.12369>
94. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daude H, et al. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *J Neurooncol.* 2009; 92(1):87–98. <https://doi.org/10.1007/s11060-008-9740-0>
95. Madhavan R, Kannabiran BP, Nithya Am, et al. Pediatric brain tumors: An analysis of 5 years of data from a tertiary cancer center, India. *Indian J Cancer.* 2016; 53(4):562–5. https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_66_17
96. Azad TD, Shrestha RK, Vaca S, et al. Pediatric central nervous system tumors in Nepal: Retrospective analysis and literature review of low- and middle-income countries. *World Neurosurg.* 2015; 84(6):1832–7. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.07.074>
97. Hateg J, Adamson C, Obiga O, et al. Central nervous system tumor distribution at a tertiary referral center in Uganda. *World Neurosurg.* 2014; 82(3):258–65. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.06.040>
98. Almutrafi A, Bashawry Y, Alshakweer W, et al. The Epidemiology of Primary Central Nervous System Tumors at the National Neurologic Institute in Saudi Arabia: A Ten-Year Single-Institution Study. *J Cancer Epidemiol.* 2020; 2020:1429615. <https://doi.org/10.1155/2020/1429615>
99. Kaatsch P, Rickert CH, Kuand'hl J, Schuand'z J, Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer.* 2001; 92(12):3155–64. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011215\)92:123.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011215)92:123.0.co;2-c)
100. Ramanan M, Chaseling R. Paediatric brain tumours treated at a single, tertiary paediatric neurosurgical referral centre from 1999 to 2010 in Australia. *J Clin Neurosci.* 2012; 19(10):1387–91. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.01.028>
101. Ezzat S, Kamal M, El-Khateeb N, et al. Pediatric brain tumors in a low/ middle income country: Does it differ from that in developed world? *J Neurooncol.* 2016; 126(2):371–6. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1979-7>
102. Lannering B, Sandstro'm PE, Holm S, et al. Classification, incidence and survival analyses of children with CNS tumours diagnosed in Sweden 1984–2005. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2009; 98(10):1620–7. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01417.x>

103. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard risk medulloblastoma: Results from the randomized multicenter HITSIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3187–3193
104. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, et al. 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
105. Müller K, Scheithauer H, Pietschmann S, et al. Reirradiation as part of a salvage treatment approach for progressive non-pontine pediatric high-grade gliomas: preliminary experiences from the German HIT-HGG study group. *Radiat Oncol*. 2014;9:177. doi: 10.1186/1748-717X-9-177.
106. Rickert CH. Extraneural metastases of paediatric brain tumours. *Acta Neuropathol*. 2003;105(4):309-27. doi: 10.1007/s00401-002-0666-x
107. 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
108. Janssens GO, Gandola L, Bolle S, et al. Survival benefit for patients with diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) undergoing re-irradiation at first progression: A matched-cohort analysis on behalf of the SIOP-E-HGG/DIPG working group. *Eur J Cancer*.2017;73:38-47. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.007
109. Tsang DS, Burghen E, Klimo P. Outcomes After Reirradiation for Recurrent Pediatric Intracranial Ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(2):507-515. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.10.002
110. Rao AD, Rashid AS, Chen Q, et al. Reirradiation for Recurrent Pediatric Central Nervous System Malignancies: A Multi-institutional Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(3):634-641. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.026
111. Merchant TE, Conklin HM, Wu S, et al. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3691-7. doi: 10.1200/JCO.2008.21.2738
112. Merchant TE, Kiehna EN, Li C, et al. Modeling radiation dosimetry to predict cognitive outcomes in pediatric patients with CNS embryonal tumors including medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(1):210-21. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.038
113. Merchant TE, Kiehna EN, Li C, et al. Radiation dosimetry predicts IQ after conformal radiation therapy in pediatric patients with localized ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(5):1546-54. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.028
114. Merchant TE, Goloubeva O, Pritchard DL, et al. Radiation dose-volume effects on growth hormone secretion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Apr 1;52(5):1264-70. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02788-2
115. Merchant TE, Gould CJ, Xiong X, et al. Early neuro-otologic effects of three-dimensional irradiation in children with primary brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(4):1194-207. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.07.008
116. Hua C, Bass JK, Khan R, et al. Hearing loss after radiotherapy for pediatric brain tumors: effect of cochlear dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(3):892-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.050

117. Bass JK, Hua CH, Huang J, et al. Hearing Loss in Patients Who Received Cranial Radiation Therapy for Childhood Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(11):1248-55. doi: 10.1200/JCO.2015.63.6738
118. Peragallo JH. Visual function in children with primary brain tumors. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(1):75-81. doi: 10.1097/WCO.0000000000000644
119. Ullrich NJ. Neurologic sequelae of brain tumors in children. *J Child Neurol*. 2009;24(11):1446-54. doi: 10.1177/0883073809342491
120. Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA, et al. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group. *Neurosurgery*. 2011;68(6):1548-54; discussion 1554-5. doi: 10.1227/NEU.0b013e318214a66e
121. de Blank P, Bandopadhyay P, Haas-Kogan D, et al. Management of pediatric low-grade glioma. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(1):21-27. doi: 10.1097/MOP.0000000000000717
122. Merchant TE, Kun LE, Wu S, et al. Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3598-604. doi: 10.1200/JCO.2008.20.9494
123. Cherlow JM, Shaw DWW, Margraf LR, et al. Conformal Radiation Therapy for Pediatric Patients with Low-Grade Glioma: Results from the Children's Oncology Group Phase 2 Study ACNS0221. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;103(4):861-868. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.004
124. Balogun JA, Rutka JT. Surgery of Intracranial Gliomas in Children. *Prog Neurol Surg*. 2018;30:204-217. doi: 10.1159/000464437
125. Silva da Costa MD, Camargo NC, Dastoli PA, et al. High-grade gliomas in children and adolescents: is there a role for reoperation? *J Neurosurg Pediatr*. 2020;27(2):160-169. doi: 10.3171/2020.7.PEDS20389
126. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1635-42. doi: 10.1200/JCO.2002.20.6.1635
127. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *Lancet Oncol*. 2006;7(3):241-8. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70615-5
128. Hu X, Fang Y, Hui X, Jv Y, You C. Radiotherapy for diffuse brainstem glioma in children and young adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(6):CD010439. doi: 10.1002/14651858.CD010439.pub2
129. Thorp N, Gandola L. Management of Ependymoma in Children, Adolescents and Young Adults. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019;31(3):162-170. doi: 10.1016/j.clon.2018.12.001
130. Merchant TE. Current Clinical Challenges in Childhood Ependymoma: A Focused Review. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 20;35(21):2364-2369. doi: 10.1200/JCO.2017.73.1265
131. Merchant TE, Li C, Xiong X, et al. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):258-66. doi: 10.1016/s1470-2045(08)70342-5

132. Bartlett F, Kortmann R, Saran F. Medulloblastoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(1):36-45. doi: 10.1016/j.clon.2012.09.008
133. Grassiot B, Beuriat PA, Di Rocco F, et al. Surgical management of posterior fossa medulloblastoma in children: The Lyon experience. *Neurochirurgie*. 2021;67(1):52-60. doi: 10.1016/j.neuchi.2021.01.003.
134. 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. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.07.2342
135. Jakacki RI. Treatment strategies for high-risk medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors. Review of the literature. *J Neurosurg*. 2005;102(1 Suppl):44-52. doi: 10.3171/ped.2005.102.1.0044
136. Das KK, Mehrotra A, Nair AP et al (2012) Pediatric glioblastoma: clinico-radiological profile and factors affecting the outcome. *Childs Nerv Syst* 28:2055–2062. doi:10.1007/s00381-012-1890-x
137. Pollack IF, Agnihotri S, and Broniscer A. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions. *J Neurosurg Pediatr*. 2019; 23(3):261–73. <https://doi.org/10.3171/2018.10.PEDS18377>
138. Kim JH, Huang Y, Griffin AS, Rajappa P, Greenfield JP. Ependymoma in children: molecular considerations and therapeutic insights. *Clin Transl Oncol* 2013; 15(10):759–65. <https://doi.org/10.1007/s12094-013-1041-1>
139. Qaddoumi I, Sultan I, Gajjar A. Outcome and prognostic features in pediatric gliomas: a review of 6212 cases from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *Cancer*. 2009; 115(24): 5761–70. <https://doi.org/10.1002/cncr.24663>
140. Wells EM, Packer RJ. Pediatric brain tumors. *Continuum (Minneapolis)* 2015; 21(2 Neuro-oncology):373–96. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000464176.96311.d1>
141. World Bank. Country and Lending Groups 2020; Available from: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>
142. Karalexi MA, Papathoma P, Thomopoulos TP, et al. Childhood central nervous system tumor mortality and survival in Southern and Eastern Europe (1983–2014): Gaps persist across 14 cancer registries. *Eur J Cancer*. 2015; 51(17):2665–77. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.018>
143. Pongtanakul B, Sirachainan N, Surapolchai P, et al. Pediatric primary central nervous system tumors registry in Thailand under National Health Security Office schemes. *J Neurooncol*. 2020; 149(1):141–51. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03582-w>
144. Lee LX, Li SC. Hunting down the dominating subclone of cancer stem cells as a potential new therapeutic target in multiple myeloma: An artificial intelligence perspective. *World J Stem Cells*. 2020; 12(8): 706–20 <https://doi.org/10.4252/wjsc.v12.i8.706>

145. Zhang L, Yao J, Wei Y, et al. Blocking immunosuppressive neutrophils deters pY696-EZH2–driven brain metastases. *Sci Transl Med.* 2020; 12(545):eaaz5387. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz5387>
146. Udaka YT, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors. *Neurol Clin.* 2018 Aug;36(3):533-556. doi: 10.1016/j.ncl.2018.04.009.
147. Terry RL, Meyran D, Ziegler DS, et al. Immune profiling of pediatric solid tumors. *J Clin Invest.* 2020 Jul 1;130(7):3391-3402. doi: 10.1172/JCI137181.
148. Wang SS, Bandopadhyay P, Jenkins MR. Towards Immunotherapy for Pediatric Brain Tumors. *Trends Immunol.* 2019;40(8):748-761. doi: 10.1016/j.it.2019.05.009
149. Foster JB, Madsen PJ, Hegde M, et al. Immunotherapy for pediatric brain tumors: past and present. *Neuro Oncol.* 2019 Oct 9;21(10):1226-1238. doi: 10.1093/neuonc/noz077.

SPISAK SKRAĆENICA

CNS - centralni nervni sistem

NF-1 - neurofibromatoza tip 1

LFS - Li-Fraumeni sindrom

DNK – dezoksiribonukleinska kiselina

TS - tuberozna skleroza

IKP - intrakranijalni pritisak

CT - kompjuterizovana tomografija

MR - magnetna rezonancija

MRS – magnetno rezonantna spektroskopija

DTI - difuzijski tenzor imidžing

DIPG - difuzni intrinzični tumori moždanog stabla (*Diffuse intrinsic pontine glioma*)

PET - pozitron emisiona tomografija

WHO - Svetska zdravstvena organizacija (*World Health Organisation*)

3D CRT - trodimenzionalna konformalna radioterapija

ICRU - Internacionalna komisija za radijacione jedinice i merenja (*International Commission for Radiation Units and Measurements*)

GTV – volumen tumora (*Gross tumour volume*)

CTV - klinički ciljni volumen (*Clinical Target Volume*)

ITV - interni ciljni volumen (*Internal target volume*)

PTV - planirani ciljni volumen (*Planning target volume*)

OAR - organi pod rizikom (*Organs At Risk*)

TV - tretirani volumen (*Treated Volume*)

IV - zračni volumen (*Irradiated Volume*)

DVH - histogram doze i volumena (*Dose Volume Histogram*)

KV – kilovoltadžni

MV – megavoltadžni

CBCT – kompjuterizovana tomografija integrisana sa radioterapijskim aparatom (*Cone beam computed tomography*)

DRR - digitalno-rekonstruisana radiografija

IMRT – intenzitetom modulirana radioterapija

VMAT - volumetrijski modulirana lučna terapija

CSI - kraniospinalna zračna terapija (*Cranio-spinal irradiation*)

QUANTEC - *The Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic summary*

PENTEC - *Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic summary*

BCNU – karmustin

CCNU – lomustin

SHH - *sonic hedgehog*

IQ - koeficijent inteligencije (*Intelligence quotient*)

IORS - Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

GTR - totalna ili kompletna resekcija (*Gross total resection*)

NGTR - nekompletna resekcija (*Non-gross total resection*)

STR - subtotalna resekcija (*Subtotal resection*)

TR - redukcija tumora (*Tumor reduction*)

B - biopsija (*Biopsy*)

NFS - skor neurološke funkcije (*Neurologic Function Score*)

NED - bez bolesti nakon operacije (*No Evidence of Disease*)

LRD - lokalna rezidualna bolest (*Local Residual Disease*)

DD - diseminovana bolest (*Disseminated Disease*)

TD - tumorska doza

RTOG - *Radiation Toxicity Oncology Group*

SIADHS - sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (*Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*)

HGG – gliomi visokog gradusa

LGG - gliomi niskog gradusa

NH – nepoznata histopatološka forma

NGGCT - Ne-germinomski tumori germinativnih ćelija (*Non-germinomatous germ cell tumors*)

CI - interval poverenja (*Confidence Interval*)

OS - verovatnoća ukupnog preživljavanja (*Overall Survival*)

DFS – verovatnoća ukupnog preživljavanja bez znakova bolesti (*Disease Free Survival*)

PFS - verovatnoća ukupnog preživljavanja bez progresije bolesti (*Progression Free Survival*)

HR – *Hazard Ratio*

BIOGRAFIJA AUTORA

Dragana Stanić, rođena 22.01.1985. godine u Beogradu, upisala je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 2004. godine. Diplomirala je 2010. godine sa prosečnom ocenom 9,27. Od juna 2012. godine je zaposlena u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije. Specijalističke studije iz oblasti Radijacione onkologije - radioterapije upisala je 2013. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a specijalistički ispit položila aprila 2017.godine sa odličnom ocenom. Od tada je stalni član tima Odseka za pedijatrijsku radioterapiju, Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije. Specijalističke akademske studije iz oblasti Radiologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu je upisala 2010. godine. Završni specijalistički akademski rad pod nazivom „Difuzijski tenzor imidžing u preoperativnoj evaluaciji tumora centralnog nervnog sistema“ odbranila je marta 2013. godine. Iste godine upisala je doktorske studije iz oblasti Radiologije i nuklearne medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, pod mentorstvom Prof. dr Marine Nikitović. Autor je i koautor više stručnih i naučnih radova, poglavlja u knjigama, kao i abstrakata na domaćim i međunarodnim kongresima iz oblasti pedijatrijske onkologije.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Др Драгана Станић

Број индекса РН-07/13

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Значај клиничких, патохистолошких и радиотерапијских параметара за прогнозу тумора мозга код деце“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 28.02.2022.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Др Драгана Станић

Број индекса РН-07/13

Студијски програм Радиологија и нуклеарна медицина

Наслов рада „Значај клиничких, патохистолошких и радиотерапијских параметара за прогнозу тумора мозга код деце“

Ментор Проф. др Марина Никитовић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 28.02.2022.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Значај клиничких, патохистолошких и радиотерапијских параметара за прогнозу тумора мозга код деце“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 28.02.2022.

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.