

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.03.2022. godine, broj 11/IV-3/3-DC, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

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

kandidatkinje dr Dragane Stanić, zaposlene u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, u Beogradu. Mentor ove teze je Prof. dr Marina Nikitović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Danica Grujičić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Tatjana Pekmezović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Ljiljana Mijatović, profesor Fakulteta medicinskih nauka u Kragujevcu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Dragane Stanić je napisana na ukupno 97 strana i po sadržaju je podeljena na: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji ima ukupno: 14 tabela, 22 grafikona i 19 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o mentoru i članovima komisije i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

Uvod se sastoji iz sedam delova u kojima su adekvatno i detaljno prikazani i analizirani teorijski okviri i pregled literature od značaja za razumevanje i definisanje ciljeva

istraživanja. U prvom delu uvoda opisana je epidemiologija i etiologija tumora mozga dece. Drugi deo usmeren je na kliničku sliku, dok je trećem delu uvoda detaljno prikazana dijagnostika ovih tumora. U četvrtom delu opisana je patohistologija sa detaljnim prikazom klasifikacije tumora mozga Svetske zdravstvene organizacije. U petom delu uvoda detaljno i koncizno su prikazani modaliteti lečenja tumora mozga dece, počev od hirurgije, preko radioterapije, do hemioterapije. U odeljku radioterapije opisane su: trodimenzionalna konformalna tehnika radioterapije, intenzitetom modulirana radioterapija, volumetrijski modulirana radioterapija, kraniospinalna radioterapija, dozimetrijske karakteristike radioterapijskog plana i detaljno objašnjen pojam discipline - pedijatrijska radijaciona onkologija. Šesti deo uvoda bavi se neželjenim efektima lečenja tumora mozga dece, posebno neželjenim efektima hirurgije, toksičnošću i neželjenim efektima radioterapije, kao i hemioterapije. U sedmom delu prikazana je prognoza tumora mozga dece, a naročita pažnja posvećena je analizi rezultata dosadašnjih istraživanja i saznanja u vezi sa ishodom lečenja.

Ciljevi rada su precizno definisani. Postavljeni su tako da mogu da obezbede odgovore na ključna pitanja vezana za predmet istraživanja. Primarni cilj ovog istraživanja bio je analiza ishoda lečenja ispitivanih pedijatrijskih pacijenata sa dijagnostikovanim primarnim tumorom mozga u odnosu na ukupno preživljavanje, preživljavanje bez znakova bolesti i preživljavanje do progresije bolesti. Drugi cilj odnosio se na ispitivanje prediktivne vrednosti kliničkih parametara. Treći cilj je bio ispitivanje prediktivne vrednosti patohistoloških parametara. Četvrti cilj bila je analiza dozimetrijskih parametara radioterapijskog plana.

U poglavlju **metode istraživanja** navedeno je da se radi o istraživanju dizajniranom po tipu kohortne studije u koju su uključeni svi pedijatrijski pacijenti sa dijagnozom primarnog tumora mozga, koji su lečeni u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u periodu od januara 2007. do decembra 2016.godine. Detaljno je opisan način selekcije ispitanika, kriterijumi za uključanje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Takođe, detaljno su opisani svi prikupljeni i analizirani klinički, patohistološki i radioterapijski parametri, kao i korišćena statistička analiza. Istraživanje je odobreno je od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno prikazani svi dobijeni rezultati. Rezultati odražavaju postavljene ciljeve. U prvom delu prikazani su klinički parametri, dok su u drugom delu prikazani radioterapijski parametri. U trećem delu, detaljno je prikazan ishod lečenja ispitivanih pacijenata, kao i analiza prediktivne vrednosti različitih parametara.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije. Rezultati od značaja su adekvatno diskutovani i kritički tumačeni, razmatrani su u odnosu na podatke iz aktuelne i relevantne literature.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije rezultate koji su proistekli iz rada i u skladu su sa navedenim ciljevima istraživanja.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 149 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Značaj kliničkih, patohistoloških i radioterapijskih parametara za prognozu tumora mozga kod dece”, autora dr Dragane Stanić, konstatujemo da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 10%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, opisa metoda korišćenih upitnika, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njene disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

U ovom istraživanju predstavljeno je iskustvo Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, nacionalnog referentnog onkološkog centra, sa rezultatima lečenja svih pedijatrijskih tumora mozga tokom 10 godišnjeg perioda. U 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%.

U odnosu na pol ili uzrast pacijenata nisu pronađene 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 ($p=0,018$), a utvrđeno je i da je uzrast faktor koji predviđa bolji ishod u univarijantnoj analizi (HR 0,95, 95% CI 0,90 – 0,99, $p=0,044$). Utvrđeno je da je prezentacija bolesti sa neurološkim deficitima faktor koji predviđa bolji ishod u ovoj seriji (HR 0,62, 95% CI 0,38 – 1,00, $p=0,005$), dok je prezentacija

bolesti sa hormonskim abnormalnostima predviđala lošiji ishod u univarijantnoj analizi (HR 4,05, 95% CI 1,28 – 2,86, $p=0,002$). Lokalizacija tumora mozga je bio faktor koji predviđa loš ishod u univarijantnoj analizi studije (HR 1,82, 95% CI 1,25 – 2,66, $p=0,002$). Pacijenti sa supratentorijalnim tumorima živeli su duže od pacijenata sa tumorima infratentorijalne lokalizacije i pacijenata sa tumorima u oba kompartimenta ($p=0,011$). Pokazano je da 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 ($p<0,001$). Multivarijantnom analizom visokogradusni gliomi (HR 3,23, 95% CI 2,26 – 4,24, $p<0,001$) i nepoznata patohistološka forma tumora (HR 5,39 95% CI 3,41 – 7,16, $p<0,001$) ostali su jaki faktori rizika za ukupno preživljavanje. U ovoj seriji, preživljavanje dece koja su podvrgnuta totalnoj resekciji bilo je duže od dece kod kojih su postignuti manji stepeni resekcije ($p=0,015$). Opseg resekcije je takođe bio faktor za koji je utvrđeno da je povezan s poboljšanim ishodom u univarijantnoj analizi (HR 0,52, 95% CI 0,29 – 0,91, $p=0,022$). Pacijenti bez znakova bolesti nakon operacije živeli su duže od pacijenata sa lokalnom rezidualnom bolešću i diseminovanom bolešću ($p<0,001$). Visoka statistička značajnost proširenosti bolesti na preživljavanje dokazana je univarijantnom i multivarijantnom analizom (HR 2,06, 95% CI 1,38 – 3,07, $p<0,001$). Prisustvo lokalne rezidualne bolesti nakon operacije i diseminovne bolesti imalo je snažan negativan uticaj na preživljavanje. Od radioterapijskih parametara, multivarijantnom analizom, doza kraniospinalne radioterapije je ostala jedini jak radioterapijski faktor rizika za ukupno preživljavanje (HR 1,12, 95% CI 1,02 – 1,22, $p=0,015$). Broj ciklusa sekundarne hemioterapije je ostao jedini protektivni hemioterapijski faktor za ukupno preživljavanje u multivarijantnoj analizi (HR 0,81; 95% CI = 0,69 – 0,96; $p=0,013$). Od neželjenih efekata nakon bolesti i lečenja 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 ukupno preživljavanje.

Analizom dozimetrijskih karakteristika radioterapijskog plana koje se tiču volumena mete, zaključeno je da su ICRU preporuke u velikoj meri ispoštovane u ovoj grupi pacijenata: 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. Analizom dozimetrijskih podataka radioterapijskog plana koji se tiču ograničenja doze na organe od rizika, zaključeno je da je ispoštovanost preporuka koje se tiču supratentorijalnog dela mozga sprovedena na sledeći način: 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 temporalnog lobusa sprovedena na sledeći način: D60% < 20 Gy kod 43% i 51%, D30% < 25 Gy kod 32% i 37% pacijenata. Ispoštovanost preporuke koja se tiče hipofize je sprovedena sa sledećim rezultatom: 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 ≤ 54 Gy kod 94%, i levog i desnog optičkog nerva: Dmax ≤ 54 Gy kod 97% i 96% pacijenata, ispoštovane u najvećoj meri.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Da bi se uporedili rezultati doktorske disertacije dr Dragane Stanić, koristeći pretragu literature, identifikovano je 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. Sve objavljene studije pokazuju da se preživljavanje dece sa tumorima mozga poboljšalo poslednjih godina. Stope preživljavanja prikazane u rezultatima disertacije su uporedive sa rezultatima iz drugih centara i zemalja. U studiji iz Poljske (Pogorzala i sar., 2014) izvestili su o sličnim nalazima. Istraživači iz Australije (Ramanan i sar., 2012) i Švedske (Lannering i sar., 2009) prijavili su više stope 5-godišnjeg preživljavanja, a Nigerija, Tunis i Sudan su prijavili niže stope (Bellil i sar., 2008, Pinho i sar., 2011, El-Gaidi i sar., 2012). Činjenica je da su seriju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije činili samo pacijenti koji su nakon operacije primili neki oblik adjuvantne terapije. Na taj način u analizu nije uključen nezanemarljiv broj slučajeva sa dobrom prognozom koji su zahtevali samo operativno lečenje. Uključivanjem ovih pacijenata rezultati bi bili još bolji.

U ovom istraživanju nisu pronađene značajne razlike u ukupnom preživljavanju 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 sar., 2009, 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 ovoj 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 ove studije utvrđeno je da je lokalizacija tumora mozga faktor koji predviđa loš ishod. Pacijenti sa supratentorijalnim tumorima živeli su duže od pacijenata sa tumorima infratentorijalne lokalizacije i pacijenata sa tumorima u oba kompartenta, kao i u literaturi (Bellil i sar., 2008).

U ovom istraživanju pacijenti sa nepoznatom histopatologijom (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. Poljska studija (Pogorzala i sar., 2014) takođe je objavila stope preživljavanja prema histologiji kod njihovih pacijenata i rezultati su prilično slični. Pronađene su veće stope preživljavanja kod pacijenata sa ependimomom, baš kao i kod autora iz Australije (Ramanan i sar., 2012), kod kojih su bolji rezultati postignuti sa visokogradusnim gliomima. Ovi istraživači veruju da svoje dobre rezultate duguju agresivnoj prirodi operacije i radioterapije, kao i rutinski ponuđenim reoperacijama rezidualnih tumora, što i u ovdašnjim okolnostima nije retka praksa.

Ozbiljnost neuroloških simptoma kvantifikovana pomoću NFS nakon prijema u Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, imala je uticaj na ukupno preživljavanje. 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 (Das i sar., 2012). 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 ovoj seriji preživljavanje dece koja su podvrgnuta kompletnoj 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. Opsežna resekcija je cilj lečenja većine dece s tumorima mozga, međutim, potpuna resekcija obično nije izvodljiva za duboko smeštene, infiltrativne lezije (Pollack i sar., 2019). Imajući u vidu važnost kompletne resekcije na preživljavanje, postoji nada da su daljim poboljšanjem

opsega resekcije zajedno sa poboljšanjem drugih modaliteta lečenja mogući još bolji ishodi dece sa tumorima mozga.

Pacijenti bez resta tumora 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. 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 (Kim i sar., 2013, Qaddoumi i sar., 2009). Takođe je opšte poznato da deca sa diseminovanim tumorima imaju nepovoljnije ishode, iako je kod meduloblastoma postignut određeni napredak (Wells i sar., 2015).

Multivarijantnom analizom, doza kraniospinalne radioterapije je ostala jedini jak radioterapijski faktor rizika za preživljavanje. 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.

Multivarijantnom analizom, broj ciklusa sekundarne hemioterapije je ostao jedini protektivni hemioterapijski faktor za preživljavanje. 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 preživljavanje. 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 (Merchant i sar., 2009).

Analizom terapijskog plana zračenja zaključeno je da su ICRU preporuke koje se tiču volumena mete u velikoj meri ispoštovane, posebno imajući u vidu naknadnu delineaciju volumena mete kod znatnog broja pacijenata kod kojih je sprovedeno kraniospinalno zračenje tehnikom virtuelne simulacije. Analizom terapijskog plana zračenja zaključeno je da je ispoštovanost preporuka koje se tiču supratentorijalnog dela mozga sprovedena u solidnoj meri, dok je ispoštovanost preporuka koje se tiču levog i desnog temporalog lobusa sprovedena u nešto manjoj meri, kao i ispoštovanost preporuke koja se tiče hipofize. Preporuka koja se tiče desne i leve kohlee ispoštovana je u najmanjoj meri, dok su preporuke koje se tiču optičke hijazme, i levog i desnog optičkog nerva, ispoštovane u najvećoj meri. Ovi rezultati su u skladu sa činjenicom da navedene preporuke (Hua i sar., 2008, Merchant i sar., 2009, Juhnke i sar 2017) još nisu bile sastavni deo internacionalnih protokola u vreme

sprovedenja radioterapije, te samim tim većina ovih organa od rizika nije ni bila delineisana u dato vreme. 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.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Stanić D, Grujičić D, Pekmezović T, Bokun J, Popović-Vuković M, Janić D, Paripović L, Ilić V, Pudrlja Slović M, Ilić R, Raičević S, Sarić M, Mišković I, Nidžović B, Nikitović M. Clinical profile, treatment and outcome of pediatric brain tumors in Serbia in a 10-year period: A national referral institution experience. PLoS One. 2021 Oct 26;16(10):e0259095. doi: 10.1371/journal.pone.0259095. PMID: 34699548

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „ZNAČAJ KLINIČKIH, PATOHISTOLOŠKIH I RADIOTERAPIJSKIH PARAMETARA ZA PROGNOZU TUMORA MOZGA KOD DECE” dr Dragane Stanić predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju ishoda lečenja dece sa tumorima mozga. Rezultati prikazani u ovoj disertaciji mogu koristiti kao polazna osnova u kreiranju optimalnog pristupa u terapiji za svako dete, a polazeći od dobijenih prognostičkih parametara, kako kliničkih, tako patohistoloških i radioterapijskih. Ovakav pristup predstavlja korak bliže personalizovanoj terapiji tumora mozga dece uz očuvanje ili poboljšanje rezultata lečenja i poboljšanje kvaliteta života izlečene dece. Kako je pokazano, uz rad obučenog i posvećenog multidisciplinarnog tima, mogu se postići adekvatni rezultati i dalja poboljšanja u lečenju ove dece.

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

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati

doktorsku disertaciju dr Dragane Stanić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Beograd, 22.03.2022.

Članovi komisije:

Prof. dr Danica Grujičić

Prof. dr Tatjana Pekmezović

Prof. dr Ljiljana Mijatović

Mentor:

Prof. dr Marina Nikitović
