

# A sugárkezelés szerepe a gyermekkori medulloblastoma recidívájának és központi idegrendszeri áttéteinek megelőzésében

Kocsis Béla,<sup>1</sup> Pap Lilla,<sup>1</sup> Székely Gábor,<sup>2</sup> Takácsi Nagy Zoltán,<sup>1</sup> Németh György<sup>1</sup>

Országos Onkológiai Intézet, <sup>1</sup>Sugárterápiás Osztály, <sup>2</sup>Onkocytogenetikai Osztály, Budapest

*A vizsgálat célja:* Medulloblastomás beteganyag műtét utáni sugárkezelésének bemutatása, az eredmények kiértékelése. *Módszer:* 1986 és 1998 között 66 gyermek részesült posztoperatív sugárkezelésben. A 45 fiú és 21 leány átlagéletkora 8,3 év volt. A betegek lineáris gyorsítón kapták a sugárkezelést, a magas rizikójú csoportba tartozók 36 Gy-t, az alacsony rizikójú csoportba tartozók 30 Gy-t a teljes koponyára és gerincvelőre. Ezután mindkét csoportnál 20–20 Gy boost irradiáció következett a hátsó scalára. *Eredmény:* Mind a 66 beteg sorsát nyomon tudták követni. Az átlagos követési idő 45,4 hó (6–137 hónap). A 8 éves, illetve fiatalabb gyermekek gyógyulási esélye kisebb, mint a 8 évnél idősebbeké. 60 hónap után a 8 évnél fiatalabb gyermekek 67,6%-a él, míg a 8 évnél idősebbek 75,9%-a van életben. A radikális műtéten átesett betegek közül 20 él (64,5%), 11 exitált. A betegek 71%-ánál volt 5 éves túlélés. A részleges műtéten átesett betegek közül 24 él (68,6%), 11 exitált, 5 éves túlélést a betegek 71,4%-ánál tapasztaltunk. 66 betegből 23-nál (34,8%) lépett fel recidíva, ami egyben a leggyakoribb halálokot is jelentette. *Következtetés:* A műtéti radikalitás nem volt szignifikáns befolyással a betegek túlélési esélyeire. Ez a műtéti leírásból történő értékelés és a későbbi kontroll MR-, illetve CT-vizsgálatok eredményei közti, néhány esetben fennálló diszkrépanciával magyarázható. A tumorstádium, a betegek életkora, a rizikócsoportba tartozás, és a metasztázisok száma és elhelyezkedése ellenben fontos információk az életkilátások előrejelzésekor. *Magyar Onkológia 44:265–269, 2000*

*Purpose:* To present the postoperative radiotherapy technique in children with medulloblastoma, and analyse the effectiveness of radiotherapy and the survival data. *Materials and methods:* 66 consecutive children (45 male and 21 female) received postoperative chemotherapy and radiotherapy between 1986 and 1998. The mean age was 8.3 years. The radiotherapy was performed with linear accelerator 9MV X-ray irradiation. The high risk patients received 36 Gy craniospinal irradiation, the low risk patients received 30 Gy. The boost irradiation to the posterior fossa was 20 Gy in both patient groups. The patients received multi-drug chemotherapy immediately after the tumor resection. The radiotherapy started 6–8 weeks after the operation. *Results:* All 66 patients were evaluated. The mean follow-up time was 45.4 months. The chance of cure is higher at age 8 or more, and less favorable under age 8. After 60 months 68.6% of children under age 8 and 75.9% older than 8 are alive. 20 children (64.5%) are alive after radical tumorectomy and 11 died. The 5 year overall survival was 71%. Recurrence was observed in 23/66 cases, it was the most frequent cause of death. Local failure was in posterior fossa in 15 patients (68.2%). *Conclusion:* The radicality of operation had no significant influence to the overall survival. The tumor stage, age of patients, risk group and metastases are important prognostic factors. *Kocsis B, Pap L, Székely G, Takácsi Nagy Z, Németh Gy. The role of radiotherapy in the prevention of recurrence and central nervous system metastases in childhood medulloblastoma. Hungarian Oncology 44:265–269, 2000*



Közlésre érkezett: 2000. szeptember 1.  
Elfogadva: 2000. november 10.

Levelezési cím: Dr. Kocsis Béla, Országos Onkológiai Intézet,  
1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. Tel.: 224-8700, Fax: 224-8620.

## Bevezetés

A medulloblastoma a gyermekkori agy-tumorkok közül egyes irodalmi források alapján az első (14, 15, 21), más közlések szerint a második leggyakrabban előforduló intracranialis daganat (2, 10). Hátsó scalából kiinduló, többnyire középvonalis elhelyezkedésű, neuroectodermalis eredetű tumor. Néhány jellegzetes sajátossága más központi idegrendszeri daganattól elkülöníti. Ezek a jó sugárérzékenység (12, 20), a liquoreringés útján történő áttétképződés lehetősége és az a tulajdonsága, hogy a központi idegrendszeren kívülre is áttétet adhat.

Jellegzetes klinikai tünetekkel kezdődik: fejfájás, reggeli hányások, egyensúlyzavarból adódó járásbizonytalanság. A tünetek jelentkezése és a diagnózis felállítása közti idő viszonylag rövid, 1-2 hónap, de akár 3-4 nap is lehet. Prognosztikailag a fiatalabb gyermekek (3-8 éves) gyógyulási kilátásai elmaradnak az idősebb gyermekekétől.

A hátsó scalában előforduló daganatok mintegy 20-40%-a medulloblastoma, amelyről először Cushing számolt be 1930-ban (4). Megállapította, hogy a medulloblastoma gyógyításához a sebészeti eltávolítás nem elegendő, a posztoperatív sugárkezelés a túlélési esélyeket javítja.

## Anyag és módszerek

### Beteganyag

Az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztályán 1986 és 1998 között 66 medulloblastomás gyermek posztoperatív besugárzását végeztük el. A kezelések lineáris gyorsítóval történtek.

A gyermekek között 45 fiú (68,2%) és 21 leány (31,8%) volt. Átlagéletkoruk  $8,3 \pm 3,5$  év, a fiúknál  $8,1 \pm 3,3$ , leányoknál  $8,8 \pm 4,0$  év volt. Legfiatalabb betegünk 1 éves, a legidősebb 15 éves volt.

Mind a 66 beteg műtéten esett át, 31 betegnél (47%) radikális, 35 betegnél (53%) részleges tumoreltávolítás történt.

A műtét radikálitása, a liquor-citológia tumor-sejt-pozitivitása ill. -negativitása, valamint a központi idegrendszeren belüli áttét gyanúja alapján betegeinket magas és alacsony kockázati csoportba soroltuk. Amennyiben csak részleges tumoreltávolítás történt, és/vagy a liquorban tumor-sejtek voltak jelen, és/vagy központi idegrendszeren belüli metasztázis volt, vagy annak gyanúja állt fenn, a magas kockázatú csoportba került besorolásra a beteg. Ezek alapján 20 beteg (30,3%) az alacsony, míg 46 beteg (69,7%) a magas rizikócsoportba tartozott.

Műtét után 8 napon belül posztoperatív kemo-terápiát kaptak a gyermekek Vincristin, Elobromol, Natulan, Methotrexat, VP-16 és Cisplatin kombinációban.

A sugárkezelésre a műtétet követő 6-8 héttel később került sor. Craniospinalis irradiációt (CSI) alkalmaztunk, hason fekvő testhelyzetben. Az alacsony rizikócsoportú betegek  $28,63 \pm 4,79$  Gy-t (24-31 Gy), a magas rizikócsoportúak  $32,42 \pm 4,15$  Gy-t (30-36 Gy) kaptak. A napi frakciók 1,5-1,8 Gy

voltak. Közvetlenül a CSI befejezése után a hátsó scala területére boost irradiációt adtunk 1,8-2 Gy napi dózisban, egységesen  $20,27 \pm 3,39$  Gy (8-35 Gy) összdózisban. A besugárzás alatt intrathecalisan Cytosarból, Di-Adresonból és MTX-ből álló tripletet kaptak a gyermekek.

Minden betegnél ORFIT fejrögzítőt alkalmaztunk és egyedi wood-fém takarásokat készítettünk az arckoponya védelmére. A boost besugárzásra CT testkeresztmetszetet figyelembe vevő sugárfizikai terv alapján került sor.

A hátsó scala recidíva miatt kiegészítő második széria sugárkezelést alkalmaztunk 4 betegnél.

A sugárkezelést minden esetben az előzetesen eltervezett dózissal tudtuk elvégezni. Hematológiai probléma vagy lázas állapot miatt 6 betegnél tartottunk 8-14 napos szünetet a sugárkezelés közben.

### Statisztikai módszerek:

A statisztikai elemzésekhez ( $\chi^2$ -teszt) az Epi-Info szoftvercsomagot alkalmaztuk (8). A  $p < 0,05$  valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak. A túlélést Kaplan-Meier módszere szerint számoltuk ki (13).

## Eredmények

66 beteg sorsát tudtuk nyomon követni. A legrovidebb követés 6 hónap, a leghosszabb 137 hónap, átlagosan 45,5 hónap volt. A fiúk aránya 2,1-szerese volt a lányokénak.

A túléléseket a betegek életkora, a műteti radikálitása, a rizikócsoportba tartozás, a tumornagyság (T stádium) és a metasztázis megléte (M stádium) vonatkozásában vizsgáltuk.

Megállapítható, hogy a diagnózis idején 8 éves, illetve fiatalabb gyermekek gyógyulási esélye kisebb, mint a 8 évnél idősebb gyermekeké. 60 hónap után a 8 éves, illetve fiatalabb gyermekek 67,6%-a él, míg a 8 évnél idősebbek 75,9%-a ( $p = 0,21$ , nem szignifikáns eltérés). A teljes követési időt figyelembe véve a túlélések aránya 62,2% vs. 72,4%.

A radikális műtéten átesett betegek közül 20 él (64,5%), 11 exitált. A betegek 71%-ánál volt 5 éves túlélés, az 5 évet megélt betegek valamennyien tünetmentesek voltak. A részleges műtéten átesett betegek közül 24 él (68,6%), 11 exitált. A betegek 71,4%-a élte meg az 5 évet. A

1. táblázat.  
Medulloblastomás gyermekek túlélése a tumorstádium függvényében

	Összes beteg	Tumor stádiuma			
		T1	T2	T3	T4
Betegek száma, n	64	8	33	18	5
(%)	(100)	(12,5)	(51,6)	(28,1)	(7,8)
Él, n	42	7	21	12	2
(%)	(65,6)	(87,5)	(63,6)	(66,7)	(40,0)
Meghalt, n	22	1	12	6	3
(%)	(34,4)	(12,5)	(36,4)	(33,3)	(60,0)
5 éves túlélés, %	71,2	87,5	69,7	72,2	25,0

betegek ebben a csoportban is valamennyien tünetmentesek voltak. A radikális műtéten átesett betegek 25,8%-ánál jelentkezett központi idegrendszeri metasztázis, míg a részleges műtéten átesett betegeknek csak 11,4%-nál.

Az alacsony rizikójú betegek 80%-a (16 beteg), míg a magas rizikócsoportba tartozó betegek 60,9%-a (28 beteg) él. Az alacsony rizikójú csoportba tartozó betegeknek 80% volt az 5 éves tumormentes túlélés, a magas rizikójú betegeknek 67,4%. A low risk csoportba tartozó betegek gyógyulási esélye tehát jelentősen nagyobb, mint a high risk csoportba tartozó betegeké (80% vs. 67,4%,  $p = 0,04$ ).

A betegeket a Chang és mtsai (3) által alkalmazott, műtéti leíráson alapuló tumorstádiumbeosztás szerint is vizsgáltuk (1. táblázat). 2 betegnél recidív tumort kezeltünk, ezek az adatok nem szerepelnek a táblázatban. Mint az megállapítható, a tumor nagyságának növekedésével szignifikánsan csökken a betegek 5 éves túlélése.

66 betegből 23 betegnél (34,8%) lépett fel recidíva. A relapszusok megoszlását a 2. táblázatban tüntetjük fel. Egy betegnél két helyen lépett fel recidíva, a hátsó scalában és a gerincben.

A 3. táblázatban a metasztázis stádiumtól függő túléléseket elemeztük. A metasztázis megjelenése jelentősen rontja a betegek túlélési esélyeit (M0 esetén 81,5%, M 1-3 esetén 66,7% az 5 éves túlélés előfordulása).

A halálokokat tekintve a tumorrecidíva volt a leggyakoribb, a primer elváltozás helyén (15 beteg, 68,2%). Ez bizonyos esetekben (4 eset, 21,1%) a daganat központi idegrendszeri disszeminációjához vezetett.

Eltérő halálokokat észleltünk 2 betegnél: az egyik esetben pneumonia, a másik betegnél

második daganat (ALL) fellépése vezetett exisztushoz.

## Megbeszélés

A medulloblastoma elsősorban a fiatal gyermekek betegsége, az előfordulási csúcs 5-10 éves kor közé tehető (18), felnőttkorban viszont ritkán fordul elő. Már a betegség első leírója rámutatott (4), hogy csupán a sebészi daganateltávolítással nem lehet meggyógyítani a beteget. Cutler és mtsai (5) számoltak be a daganat sugárérzékenységről, és hangsúlyozták a műtéti terület posztoperatív besugárzásán kívül a preventív craniospinalis irradiáció szükségességét, mivel a tumorsejtek a liquorkeringés útján a központi idegrendszer bármely pontjára metasztázálhatnak. A legnagyobb valószínűséggel – 96% – spinalis metasztázis, az esetek 4-6%-ában supratentoralis áttét fordul elő.

A műtétet követő craniospinalis sugárkezelés és adjuváns kemoterápia esetén Packer és mtsai 90%-os progressziómentes túlélésről számolnak be (17).

David és mtsai (7) 80 beteg adatait feldolgozó munkájukban a sugárkezelést tartják a leglényegesebbnek a kezelésben. Úgy találták, hogy a tumor stádiumától, a tumorvolumenától, a műtét radikalitásától és a posztoperatív kemoterápiától nem függött a túlélés. Ezt a megfigyelést a műtéti radikalitás vonatkozásában saját vizsgálataink is alátámasztották. Ezt azzal magyarázzuk, hogy a beteganyag feldolgozása során a műtéti leírás alapján teljes tumoreltávolításon átesett betegeket az alacsony rizikócsoportba soroltuk, azonban a kontroll CT- vagy MR-vizsgálat esetenként tumorreziduum gyanúját vetette fel, amit a betegség későbbi lefolyása igazolt. Másrészt a központi idegrendszeri metasztázisok nagyobb arányú megjelenése a radikálisan műtött betegeknek lényegesen rosszabb életkilátásokat prognosztizál. Ugyanakkor Danjoux és mtsai 42%-os 5 éves relapszusmentes túlélést találtak részleges tumoreltávolításnál és 81%-osat teljesnél, azonban a kemoterápia a túlélést nem befolyásolta (6).

A tumor nagysága és a metasztázis stádiuma vizsgálatunkban szignifikánsan befolyásolta a túlélést (2, 11).

Jelenlegi tudásunk szerint a medulloblastomák kezelésében az eredmények kedvező változását a komplex kezelés hozta meg, és ebben a sugárterápiának nagyon lényeges szerepe van (11, 22, 23).

A fentiek alapján lényegesnek tartjuk a posztoperatív sugárkezelés pontos megtervezését, az adekvát dózisok kiszolgáltatását és a céltér fogat helyes kijelölését. A rizikócsoportba való besorolás alapján határoztuk meg a craniospinalis irradiáció (CSI) összdózisát.

A boost besugárzás sugárfizikai tervét minden esetben CT-n készült szeletek felhasználásával készítettük el. Itt gondosan figyelniünk kell arra, hogy a tumor infiltratív terjedése miatt gyakorlatilag az egész hátsó scala területét kell besugárzunk. Továbbá amennyiben ehhez poszterior-

2. táblázat.  
Relapszusok megoszlása  
a tumorlokalizáció  
szerint

Tumor lokalizációja	Betegek száma
Hátsó scala	14
Cerebrum	3
Gerinc	3
Teljes CNS	3
Távoli áttét	1
Összesen	24

3. táblázat. Medulloblastomás gyermekek túlélése a metasztázis-stádium függvényében

Vizsgálat iránya	Összes beteg	Metasztázis stádiumai	
		M 0	M 1-3
Betegek száma, n (%)	66 (100)	54 (81,8)	12 (18,2)
Él, n (%)	44 (66,7)	38 (70,4)	6 (50)
Meghalt, n (%)	22 (33,3)	16 (29,6)	6 (50)
5 éves túlélés (%)	71,2	81,5	66,7

anterior (PA) irányú sugármezőt is alkalmazunk, a szemlencse sugárterhelése a 2 Gy-t nem haladhatja meg. Erre kiválóan alkalmas a saját fejlődésű fejrögzőtő, mely a hátsó sugárirány útjából a szemet kiemeli.

A gerincoszlop kezelésénél, nagyobb gyermekeknel 2 mezőt alkalmazunk úgy, hogy az illesztés az L2 csigolya magasságában legyen.

A gerinc- és koponyamező illesztése a C2-3 csigolya magasságában történik. Az alul-, ill. túldozírozás veszélyének csökkentésére moving strip technikát alkalmazunk. Ez a gyakorlatban úgy történik, hogy hetente egy alkalommal a koponyamező méretét 1 cm-rel csökkentjük. Ugyanakkor a gerincmező hossz méretét olyan mértékben növeljük, hogy annak alsó határa az egész kezelés alatt ugyanazon a helyen maradjon.

Az általunk alkalmazott besugárzási séma mellett természetesen más eljárások is ismertek. Ezek célja egyrészt a kiszolgáltatandó összdózis emelése hiperfrakcionálással (1), másként ezzel ellentétes törekvésként az összdózisok csökkentése, főleg az alacsony rizikócsoporthú betegeknel (9, 16).

Az optimális kezelésről alkotott vélemény még ma sem egységes. Vannak, akik az átlagos rizikócsoporthú betegeknel csak posztoperatív sugárkezelést javasolnak, kemoterápia nélkül (19).

## Irodalom

- Allen JC, Donahue B, DaRosso R, et al. Hyperfractionated craniospinal radiotherapy and adjuvant chemotherapy for children with newly diagnosed medulloblastoma and other primitive neuroectodermal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:1155-61, 1996
- Caputy AJ, McCollough DC, Manz HJ, et al. A review of the factors influencing the prognosis of medulloblastoma. *J Neurosurg* 66: 80-87, 1987
- Chang CH, Housepian EM, Herbert C, Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastoma. *Radiology* 93: 1351-59, 1969
- Cushing H. Experiences with cerebellar medulloblastomas: A critical review. *Acta Pathol Microbiol Scand* 7: 1-86, 1930
- Cutler EC, Sosman MC, Vaughan WW. Place of radiation in treatment of medulloblastoma: report of 20 cases. *Am J Roentgenol Radium Therapy* 35: 429-453, 1936
- Danjoux CE, Jenkin RDT, McLaughlin J, et al. Childhood medulloblastoma in Ontario, 1977-1987: population-based results. *Med Ped Oncol* 26:1-9, 1996
- David KM, Casey DAT, Hayward RB, et al. Medulloblastoma: is the 5 year survival rate improving? A review of 80 cases from a single institution. *J Neurosurg* 86:13-21, 1997
- Dean J, Dean A, Burton A, et al. Epi Info Version 5, Public Domain Software for Epidemiology and Disease Surveillance, CDC, Atlanta, Georgia, 1991
- Deutsch M, Thomas DR, Krischer J, et al. Results of a prospective randomised trial comparing standard dose neuraxis irradiation (3600 cGy/20) with reduced neuraxis irradiation (2340 cGy/13) in patient with low stage medulloblastoma. *Pediatr Neurosurg* 24: 167-174, 1996
- Farwell JR, Dohrmann GJ, Flannery JT. Central nervous system tumors in children. *Cancer* 40: 3123-3132, 1977
- Giralt J, Sánchez de Toledo J, Moraja F. Improving survival of medulloblastoma: results in two groups of patients. *Oncology* 53:38-42, 1996
- Halperin EH, Constine LS, Tarbell NJ, et al. *Pediatric Radiation Oncology* Second Ed. Raven Press, New York, 1994, p 97.
- Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Am Stat Assoc J* 53: 457-480, 1957
- Lannergren B, Marky J, Norborg C. Brain tumors in childhood and adolescence in West Sweden 1970-1984. *Cancer* 66:604-609, 1990
- Mazzucco A, von der Weid N, Godoy N. Brain tumors of the posterior fossa in childhood. An overview of the patients of the medical university hospital's pediatric department Bern in the years 1990-1994. *Schweiz Rundsch Med Prax* 85:1001-1004, 1996
- Mulhern RK, Kepner JL, Thomas PRM, et al. Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 16: 1723-1728, 1998
- Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 81: 690-698, 1994
- Perez CA, Brady LW. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. JB. Lippincott Comp, Philadelphia, 1992, p 545
- Pezzotta S, Corderio ML, Knerich R, et al. CNS-88 trial: a cooperative pediatric CNS tumor study - results of treatment of medulloblastoma patients. *Childs Neur Syst* 12: 87-96, 1996
- Tokars RP, Sutton HG, Griem ML. Cerebellar medulloblastoma. *Cancer* 43: 129-136, 1979
- Wendt TG, Rohloff R, Bacherler B. Strahlentherapie des Medulloblastoms. *Strahlenther Onkol* 163:1-5, 1987
- Whelan HT, Krouwer HG, Schmidt MH, et al. Current therapy and new perspectives in the treatment of medulloblastoma. *Pediatr Neurol* 18:103-115, 1998
- Wilson CB. Medulloblastoma. Current views regarding the tumor and its treatment. *Oncology* 24:274-290, 1970