

Agytörzsi daganatok sugárkezelése gyermekkorban

Pap Lilla¹, Kocsis Béla¹, Székely Gábor², Németh György¹

Országos Onkológiai Intézet, ¹Sugárterápiás és ²Onkocytogenetikai Osztály, Budapest

A vizsgálat célja: Inoperábilis agytörzsi daganatok sugárkezelésének leírása, eredmények kiértékelése. A gyógyulási eredmények javítását célzó lehetőségek ismertetése. *Anyag és módszer:* 1987 és 2000 között 43 agytörzsi tumoros beteget (23 fiú és 20 leány, átlagéletkoruk $8,5 \pm 4,4$ év) kezeltünk lineáris gyorsítón 6 MV és 9 MV rtg-sugárral. A kiszolgáltatott dózisek 30 és 66 Gy között voltak, átlagosan $50,41 \pm 7,67$ Gy. Minden esetben CT- és/vagy MR-alapú sugárfizikai terv szerint végeztük a kezeléseket. 2000-től képfúzió felhasználásával, 3D konformális besugárzási terveket készítettünk. *Eredmény:* Minden beteg sorsát nyomon követtük. Az átlagos követési idő 19,4 hó (1–112 hónap). A túlélési statisztikák elkészítésekor a 2- és 3 éves összes, illetve tünetmentes túléléseket vizsgáltuk, valamint előbbieket a tumor lokalizációja vonatkozásában. A gyermekek neme nem befolyásolta a túlélési időt ($p > 0,74$). Nem találtunk lényeges eltérést akkor sem, amikor a túléléseket a tumor lokalizációja függvényében vizsgáltuk az agytörzsön belül ($p > 0,87$). *Következtetés:* Irodalmi adatok alapján a hiperfrakcionálás és a 72-78 Gy összegdózis kiszolgáltatása a várt eredményeket nem hozta meg. Az eredmények javulását a pontos beteg rögzítés alkalmazásától, CT- és MR-alapú, képfúzió segítségével készült 3D konformális besugárzási tervek rutinszerű alkalmazásától reméljük. Ezekről együttesen nagy biztonsággal várható el a pontosan reprodukálható betegbeállítás, a daganat homogén besugárzása és az ép szövetek sugárterhelésének csökkenése. Az irradiációt szövettanilag nem igazolt tumoroknál is el kell végezni, mivel betegeink 60,5%-ánál 24,6 hónapos átmeneti javulást észleltünk. *Magyar Onkológia* 45:407–410, 2001

Study objective: Description and evaluation of radiotherapy of inoperable brain stem tumours. Possibilities of improving therapeutic results. *Materials and methods:* Between 1987 and 2000 43 patients (23 boys and 20 girls, mean age 8.5 ± 4.4 years) with brain stem tumours were treated with 6 MV and 9 MV X-ray. The doses administered ranged from 30 to 66 Gy; mean 50.41 ± 7.67 Gy. Treatment in each case was performed according to CT- and/or MR-based radiotherapy plan. Since 2000 3D conformal radiotherapy plans have been prepared by using image fusion. *Results:* All patients were followed. The mean follow-up period was 19.4 months (range: 1 to 112 months). For survival statistics the 2 to 3-year overall and symptom-free survivals were taken into account, the former ones in the function of tumour localisations. The gender of children did not affect the survival ($p > 0.74$). No significant difference was found as to survival in the function of tumour localisation either ($p > 0.87$). *Conclusion:* According to the literature data the results expected were not achieved by hyperfractionation and by delivering an overall focal dose of 72 to 78 Gy. Results can be improved by precise patient fixation and the routine application of 3D conformal radiotherapy plans prepared by CT- and MR-based image fusion. These together can result the correctly reproducible patient fixation, the homogenous radiation delivery in the target volume and the reduction of injury in the surrounding tissues. Irradiation should be performed also in histologically not verified tumours since a 24.6 month transitory improvement could be achieved in 60.5% of our patients. *Pap L, Kocsis B, Székely G, Németh Gy. Radiotherapy of childhood brain stem tumours. Hungarian Oncology, 45:407–410, 2001*



Bevezetés

A gyermekkori szolid daganatok leggyakrabban a központi idegrendszeret érintik, mintegy 20–25%-os részesedéssel (15, 19). Az intracranialis daga-

natok 9–20%-a az agytörzsre lokalizálódik: thalamus, hypothalamus, mesencephalon, pons, medulla oblongata (4, 9). Sajnos többségükben terápia rezisztens tumorok, biopszia elvégzése is gyakran kockázatos (16). Így szövettan ismerete nélkül nehezen prognosztizálhatók, adekvát kemoterápia és sugárterápia korrekt dozírozása is csak kompromisszumok árán lehetséges.

A dolgozatban ismertetjük az inoperábilis agytörzsi daganatok sugárkezelésével szerzett tapasztalatainkat, kiértékeljük eredményeinket

Közlésre érkezett: 2001. szeptember 19.
Elfogadva: 2001. október 26.

Levelezési cím: Dr. Pap Lilla,
Országos Onkológiai Intézet, 1122. Budapest, Ráth Gy. u. 7-9,
Tel: 224-8600/2466, Fax: 224-8620

és felvázoljuk azon lehetőségeket, melyekkel a szerény gyógyulási arányok némi javulása várható.

Anyag és módszer

Beteganyag

Intézetünkben 1987 és 2000 között 43 gyermeket kezeltünk az agytörzs területén levő inoperábilis daganat miatt (1. táblázat). A gyermekek között 23 fiú (53,5%) és 20 leány (46,5%) volt. Átlagéletkoruk $8,5 \pm 4,4$ év, a fiúknál $8,0 \pm 4,4$, leányoknál $9,1 \pm 4,4$ év volt. A fiúknál legfiatalabb betegünk 1 éves, a legidősebb 15 éves volt, leányoknál pedig 3 illetve 18 éves.

A sugárkezelést minden esetben lineáris gyorsítón végeztük 6 MV vagy 9 MV energiájú rtg-sugárral. A napi dózisosok 1,5-1,8 Gy, ritkán – idősebb gyermeknél – 2 Gy voltak. A kiszolgáltott összdózisok 30 és 66 Gy között változtak (átlag $50,41 \pm 7,67$ Gy).

Minden betegnél CT- és/vagy MR-alapú sugárfizikai terv szerint végeztük a kezeléseket, há-

ton fekvő testhelyzetben, jobb- és baloldali opponáló mezőkből. 2000-ben kezdtük el a 3D konformális besugárzástervezést CT-n és MR-en felvett testkeresztmetszetek felhasználásával, a céltérfogat lehető legpontosabb kijelölésére számítógépes képfúziót alkalmazva (1. ábra). Ha eltérés volt a CT- és MR-vizsgálat között, a nagyobb térfogatot vettük figyelembe a céltérfogat kijelölésénél. 2 cm-es biztonsági zónát alkalmaztunk, ahol ez lehetséges volt.

Fejrögzítő maszk alkalmazására 1994-től nyílt lehetőség, azóta valamennyi betegnél ezt használjuk rögzítésre és a pontosan reprodukálható betegbeállításra (8).

Szövetteni diagnózis 12 betegnél (27,9%) állt rendelkezésünkre. 31 betegnél (72,1%) a klinikai tünetek alapján és a képalkotó vizsgálatok eredményei alapján malignus folyamat igen nagy valószínűséggel bizonyítható volt. Utólagosan, sectiós anyagból sikerült a szövetteni diagnózist megszerezni 5 betegnél (2. táblázat).

A sugárkezelést követően általában 6 citosztatikus blokkot kaptak a betegek a magyar medulloblastoma protokoll szerint. Az egyes blokkokban 2-2 citosztatikum adása szerepelt, melyek a következők voltak: Carboplatin, Procarbacin, Vincristin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Cisplatin, Etoposid, BiCNU.

A sugárkezelés alatt valamennyi beteg szteroidterápiában és dehidrálo kezelésben részesült.

A betegség kezdeti tüneteit az anamnézis alapján a 3. táblázatban tüntettük fel. Az idegrendszeri tünetek és a szubjektív panaszok minden betegnél összetetten jelentkeztek tünetcsoportok formájában, önállóan egyik esetben sem. Az anamnézis ideje rövid, az első tünetek jelentkezése és a diagnózis felállítása közti idő 5-35 nap volt.

Statisztikai módszerek:

A statisztikai elemzésekhez (χ^2 -teszt) az Epi-Info szoftvercsomagot alkalmaztuk (2). A $p < 0,05$ valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak. A túlélést Kaplan-Meier módszere szerint számoltuk ki (7).

Eredmények

43 beteg sorsát követtük nyomon (100%). A legrovidebb követés 1 hónap, a leghosszabb 112 hónap, átlagosan 19,4 hónap volt. A fiúk aránya 1,15-szerese volt a lányokénak.

A túlélési statisztikák elkészítésekor a 2- és 3 éves összes, illetve tünetmentes túléléseket vizsgáltuk (4. táblázat), valamint előbbieket a tumor lokalizációja vonatkozásában (5. táblázat).

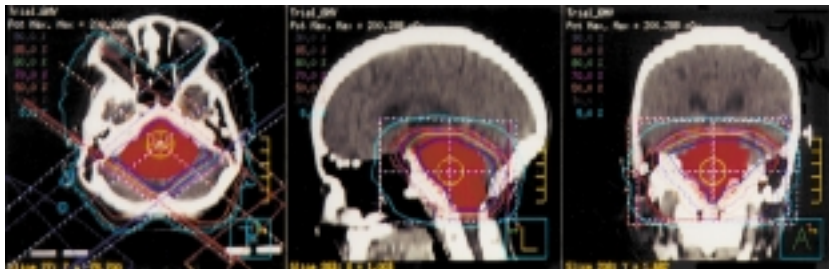
Megállapítható, hogy a gyermekek neme nem befolyásolta a túlélési időt ($p > 0,74$). Nem találtunk szignifikáns eltérést, amikor a túléléseket a tumor lokalizációja függvényében vizsgáltuk ($p > 0,87$).

CT illetve MR képalkotók segítségével vizsgáltuk a kezelés befejezése után 4-6 héttel a daganat változását. Két esetben tapasztaltunk teljes

1. táblázat.
A daganatok elhelyezkedés szerinti megoszlása

Tumor lokalizációja	Betegek száma
Agytörzs különböző részei (híd nélkül)	21
Csak a hídban	17
Híd és cerebellum	5
Összesen	43

1. ábra CT és MR testkeresztmetszet-felvétel alapján képfúzió segítségével készült 3D konformális besugárzási terv, hídban levő 3 cm-es daganat kezelésére. Szövetten ismeretlen.



2. táblázat. Hisztológiailag verifikált estek megoszlása a szövetteni típus szerint

Hisztológia	Vizsgálat iránya		
	Biopszia	Sectio	Összes
Astrocytoma	7	2	9
Glioblastoma	1	2	3
Oligodendroglioma	1	0	1
Plexus carcinoma	1	0	1
Gangliocytoma	0	1	1
Ependymoma	1	0	1
Neuroblastoma	1	0	1
Összes	12	5	17

tumorregressziót. 20 esetben (46,5%) a tumor méretének csökkenését, 10 esetben (23,3%) változatlan tumornagyságot és 7 esetben (16,3%) progressziót észleltünk. Hat betegről nem volt adatunk (14%), mivel az általános állapotuk további vizsgálatokat nem tett lehetővé.

Megbeszélés

Agydaganatok kezelése legeredményesebben a sebészi eltávolítással, majd posztoperatív kemoterápia és sugárkezelés alkalmazásával érhető el. Az agytörzs területén elhelyezkedő daganatok kb. 60%-a 15 éves kor alatt fordul elő (6, 18), és elhelyezkedésüknek fogva műtét többnyire nem kereshető. Biopszia is csak egyes esetekben végezhető a vérzés veszélye és idegpályák sérülésének veszélye miatt.

Az agytörzsi daganatok a rövid anamnézis, gyors tumornövekedés, nemegyszer drámai klinikai tünetek tükrében rossz prognózisú betegségek. Irodalmi adatok a 3 éves túlélést 10% körül adják meg (1, 5).

Általában egyetlen terápiás lehetőség a sugárkezelés mielőbbi elkezdése. A kezelést szövettani vizsgálat nélkül is el kell végezni, amennyiben a klinikai tünetek és a képalkotó vizsgálatok alapján rosszindulatúság tehető fel. A betegség természetéből adódóan a sugárkezelés eredményessége is kérdéses. Ettől függetlenül az irradiációtól az élet meghosszabbítását, a neurológiai tünetek enyhítését, illetve megszűnését, valamint az életminőség javulását várjuk.

A gyógyulási eredmények javítására két irányban történtek klinikai fázisvizsgálatok. Egyrészt hiperfrakcionálással a kiszolgáltattott összdózis emelése a konvencionális 50-55 Gy-ről 70,2-75,6 Gy-re, másrészt konvencionális összdózisú irradiációval párhuzamosan gyógyszer-kombinációk alkalmazása (14). Ezek a próbálkozások sem a tünetmentes túlélésben, sem az összes túlélésben nem hoztak kedvező változást (10, 12, 13). Ezzel szemben mind az akut, mind a szubakut toxicitás fokozódott, elsősorban a nekrosis kialakulása miatt (3).

Tapasztalatunk szerint az irradiációt – amennyiben a beteg általános állapota lehetővé teszi – meg kell kísérelni, mivel betegeink 60,47%-ánál 24,6 hónapra átmeneti javulást észleltünk.

Vizsgáltuk a kezelésre adott első választ a betegek panaszai (klinikai tünetek), valamint a képalkotó vizsgálatok eredményeinek tükrében. Míg a klinikai tünetek alapján 60,47%-nál volt javulás, addig a képalkotó vizsgálatok eredményei alapján csak a betegek 46,5%-a mutatott javulást. Ez abból adódhat, hogy az esetek egy részében a klinikai javulás a szteroidterápia és az erőteljes dehidráció hatásának eredménye.

Irodalmi adatokkal összevetve a 3 éves összes túlélés adatai beteganyagunkban kedvezőbb képet mutatnak. Ezt azzal magyarázzuk, hogy hosszasan túlélő betegeinknél feltehetően közepes vagy alacsony malignitású agytörzsi glioma volt jelen, vagy benignus folyamat, de erről szövettani vizsgálat nem áll rendelkezésre (17). A hídban levő daganatok prognózisa anyagunkban közel azonos az agytörzs egyéb lokalizációjú daganataival. Az irodalmi adatok általában a hídban elhelyezkedő tumorokat tartják kedvezőtlenebb lefolyásúnak (17, 18). Ennek pontos okát nem tudjuk, talán a tumor elhelyezkedése, a tumor grading vagy a környezeti infiltráció játszik szerepet. Rossz prognózist jelent továbbá a nagy kiterjedésű daganat, a fiatal életkor és a rövid anamnézis (18).

Az agytörzs daganatai szövettanilag többnyire gliomák vagy alacsony malignitású astrocytomák. Más tumorféleség (medulloblastoma) irodalmi ritkaságnak számít (11).

Nagyszámú beteganyagon végzett vizsgálatok azt igazolták, hogy a sugárkezelés dózisének emelése a szokásos 55–60 Gy fölé nem hozott eredményt.

Véleményünk szerint a pontos betegrogzítés és a 3D konformális dózistervezés alapján kiszolgáltatható 55–60 Gy összgódcózis hozhat némi javulást ezeknél a viszonylag terápia-rezisztens daganatoknál (12). Ennek eredményeit későbbi közleményben ismertetjük.

3. táblázat.
A betegség tünetei az anamnézis adatai alapján

Tünet	Tünet gyakorisága	
	n	%
Ataxia	16	37,2
Parézis	14	32,5
Fejfájás	11	25,5
Hányinger, hányás	7	16,2
Szédülés	6	13,9
Látásromlás	5	11,6
Beszédzavar	5	11,6
Nyelészavar	4	9,3
Egyéb	9	20,9

4. táblázat. Agytörzsi tumoros gyermekek tünetmentes és összes túlélése

Vizsgálat iránya	Tünetmentes túlélés (%)		Összes túlélés (%)	
	2 éves	3 éves	2 éves	3 éves
Fiúk	21,7	21,7	26,1	21,7
Lányok	25	20	25	20
Összes beteg	23,3	20,9	25,6	20,9

5. táblázat. Agytörzsi tumoros gyermekek túlélése a tumor lokalizációja függvényében

Vizsgálat iránya	Túlélés (%)	
	2 éves	3 éves
Agytörzs (híd nélkül)	27,3	22,7
Hídból kiinduló tumor	28,6	23,8

Irodalom

1. Allen JC, Siffert J, Donahue B, et al. A phase I/II study of carboplatin combined with hyperfractionated radiotherapy for brainstem gliomas. *Cancer* 86:1064-1069, 1999
2. Dean J, Dean A, Burton A, et al. Epi Info Version 5, Public Domain Software for Epidemiology and Disease Surveillance, CDC, Atlanta, Georgia, 1991
3. Freeman CF, Bourgouin PM, Sanford RA, et al. Long term survivors of childhood brain stem gliomas treated with hyperfractionated radiotherapy. *Cancer* 77:555-562, 1996
4. Grigsby PW, Thomas PR, Schwartz HG, et al. Irradiation of primary thalamic and brainstem tumors in a pediatric population. A 33-year experience. *Cancer* 60:2901-2906, 1987
5. Hibi T, Shitara N, Genka S, et al. Radiotherapy for pediatric brain stem glioma: radiation dose, response and survival. *Neurosurgery* 31:643-650, 1992
6. Kansal S, Jindal A, Mahapatra AK. Brain stem glioma – a study of 111 patients. *Indian J Cancer* 36:99-108, 1999
7. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Am Stat Assoc J* 53:457-480, 1957
8. Kocsis B, Bajcsay A, Enyedi-Kolhász L, és mtsai. Új fejrögző eljárás hazai alkalmazása a sugárterápiás gyakorlatban. Első klinikai tapasztalatok. *Magyar Radiológia* 68:153-156, 1994
9. Lannering B, Marky I, Nordborg C. Brain tumors in childhood and adolescence in West Sweden 1970-1984. Epidemiology and survival. *Cancer* 66:604-609, 1990
10. Mandell LR, Kadata R, Freeman C, et al. There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:959-964, 1999
11. Nagai M, Nakayama S, Kusunoki H, et al. Medulloblastoma originating in the pons. *No Shinkei Geka* 27:281-285, 1999
12. Packer RJ, Nicholson HS, Johnson DL, et al. Dilemmas in the management of childhood brain tumors: brain stem gliomas. *Pediatr Neurosurg* 17:37-43, 1991
13. Packer RJ, Boyett JM, Zimmerman RA, et al. Outcome of children with brain stem gliomas after treatment with 7800 cGy of hyperfractionated radiotherapy. A Children Cancer Group Phase I/II Trial. *Cancer* 74:1827-1834, 1994
14. Pakisch B, Urban C, Slavc J, et al. Hyperfractionated radiotherapy and polychemotherapy in brain stem tumors in children. *Childs Nerv Syst* 8:215-218, 1992
15. Kun LE. Brain tumors in Children. In: Principles and Practice of Radiation Oncology, Eds: Perez CA, Brady LW. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York 1998, pp 2073-2106
16. Reigel DH, Scarff TB, Woodford JE. Biopsy of pediatric brain stem tumors. *Childs Brain* 5:329-340, 1979
17. Robertson PL, Muraszko KM, Brunberg JA, et al. Pediatric midbrain tumors: A benign subgroup of brainstem gliomas. *Pediatr Neurosurg* 22:65-73, 1995
18. Schild SE, Stafford SL, Brown PD, et al. The results of radiotherapy for brainstem tumors. *J Neurooncol* 40:171-177, 1998
19. Schuler D. A gyermekkor rosszindulatú daganatai. *Orvostudomány* 33:445-451, 1982