

Inoperábilis agytumороk sugárkezelése gyermekkorban

Kocsis Béla¹, Pap Lilla¹, Székely Gábor², Garami Miklós³

Országos Onkológiai Intézet, ¹Sugárterápiás Osztály, ²Onkocytogenetikai Osztály, ³SE ÁOK II. Gyermekklinika, Budapest

A vizsgálat célja: A sugárkezelés jelentőségének elemzése, eredmények értékelése, új módszerek ismertetése. Anyag és módszer: 1987 és 2004 között 58 agytumoros beteget kezeltünk lineáris gyorsítón 6–9 MV fotsugárral vagy telekobalttal. A kiszolgáltató dózis átlagosan $51,7 \pm 8,4$ Gy (30–71,2 Gy) volt. Minden esetben CT- és/vagy MR-alapú sugárfizikai terv szerint végeztük a kezeléseket. Eredmény: Az átlagos követési idő 21,8 hónap (7–158 hónap). Az első tünetek jelentkezése és a diagnózis közti átlagos idő $6,63 \pm 8,1$ hét (tartomány: 1–52 hét) volt. Az 1–2–3 éves teljes- (TT) és progressziómentes (PMT) túlélés a következő volt: 39,9% és 21,2%, 19,1% és 14,7%, 14,8% és 14,7%. Az univariációs analízis szerint a következő tényezők voltak jelentős befolyással a TT-re: a tünetek időtartama (≤ 2 hónap vs. > 2 hónap, $p=0,0081$), a sugárkezelésre adott válasz képalkotó vizsgálat alapján (regresszió vs. progresszió, $p<0,0001$) és a kezelésre adott válasz klinikai jelek alapján (regresszió vs. progresszió, $p=0,0003$). A PMT prognosztikai faktorai szintén a fentiek voltak. A többváltozós Cox regressziós modellben a daganat sugárkezelésre adott válasza független prognosztikai prediktor maradt. Következtetés: Az irradiációt szövettanilag nem igazolt tumoroknál is el kell végezni, mivel betegeink 68,4%-ánál 20,6 hónapos átmeneti javulás volt és 12,1% véglegesen meggyógyult. *Magyar Onkológia* 49:221–228, 2005

Study objective: Description and evaluation of radiotherapy of inoperable tumours of central nervous system. New possibilities in radiotherapy planning. Materials and methods: Between 1987 and 2004, 58 patients (30 boys and 28 girls, mean age 8.5 ± 4.3 years) with brain stem tumours were treated with 6 MV or 9 MV photons of the linear accelerator, or with telecobalt. The doses administered ranged from 30 to 71.2 Gy; mean 51.7 ± 8.4 Gy. Treatment in each case was performed according to CT- and/or MR-based radiotherapy plan. As of 2000, in case of 16 patients a 3D conformal irradiation plan has been prepared. Results: All patients were followed. The mean follow-up period was 21.8 months (range: 7 to 158 months). The mean duration of symptoms prior to diagnosis was 6.6 ± 8.1 weeks (range: 1–52 weeks). Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates for all 58 patients were 39.9% and 21.2% at 1 year, 19.1% and 14.7% at 2 years, and 14.8% and 14.7% at 3 years respectively. The following factors were of prognostic influence on the OS in univariate analysis: duration of symptoms (≤ 2 months vs. > 2 months, $p=0.0081$), radiological response ($p<0.0001$) and clinical improvement ($p=0.0003$). Prognostic factors for PFS were similar to those predicting for OS. Multivariate analysis revealed that the radiological (OS, $p=0.0034$, PFS, $p=0.024$) and clinical (OS, $p=0.026$, PFS, $p=0.044$) improvement 6 weeks after completion of radiotherapy were of prognostic significance. Conclusion: Accurate field arrangement, precise patient fixation, and CT- and MR-based 3D conformal radiotherapy planning may result in better outcome of disease as well as minimal effect on surrounding normal tissues. Radiotherapy should be provided also for histologically not verified tumours. Sixty-eight percent of these patients had a transitory 20.6-month improvement, and 12.1% of them completely recovered. *Kocsis B, Pap L, Székely G, Garami M. Radiotherapy of childhood brainstem tumours. Hungarian Oncology* 49:221–228, 2005



Bevezetés

A leukémiák után a második leggyakoribb malignóma gyermekeknél a központi idegrendszer érintő tumorok, mintegy 20–25%-os részesedéssel (13). Az intracranialis daganatok 9–20%-a a

thalamus, hypothalamus, mesencephalon, pons és a medulla oblongata területére lokalizálódik (5, 14). E régiókban a műtéti beavatkozás kockázatos, így egyáltalán nem, vagy csak részben távolíthatók el, biopszia elvégzése is gyakran kockázatos (26), így szövettan ismerete nélkül nehezen prognosztizálhatók. Egyetlen terápiás lehetőség a sugárkezelés, nem egy esetben a gyors progresszió miatt vitális indikáció alapján. Az irradiációt szövettani diagnózis hiányában is meg kell kísérelni, ha a gyermek általános állapota egyébként ezt lehetővé teszi.

Közlésre érkezett: 2005. június 3.
Elfogadva: 2005. augusztus 9.

Levelező szerző: Dr. Kocsis Béla, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.,
Tel.: 1-224-8600, Fax: 224-8620, E-mail: szekelyg@oncol.hu

1. táblázat. A betegek adatai az életkor, nem, műtét típusa, hisztológia, stádium és tumorlokalizáció szerint

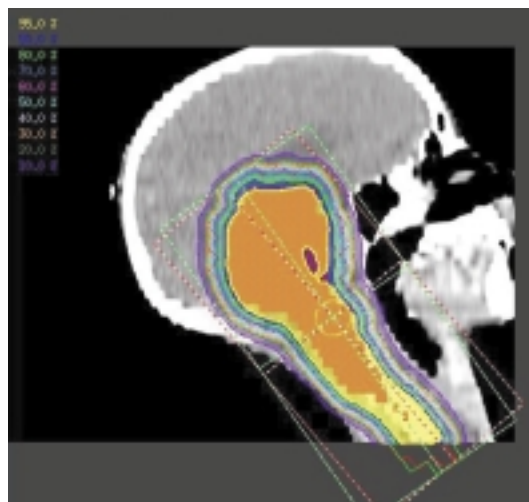
	Vizsgálat iránya	Betegek száma	%
Életkor	≤11 éves	39	67,2
	>11 éves	19	32,8
Nem	Fiúk	30	51,7
	Lányok	28	48,3
Műtét	Biopszia	12	20,7
	Részleges tumoreltávolítás	12	20,7
	Sebészeti beavatkozás nélkül	34	58,6
Hisztológia	Astrocytoma, grade I-III (WHO)	16	27,6
	Glioblastoma multiforme	4	6,9
	Oligodendroglioma	1	1,7
	Medulloblastoma	1	1,7
	Gangliocytoma	1	1,7
	Germinoma	1	1,7
	Ependymoma	4	6,9
	Neuroblastoma	1	1,7
	Szövetani vizsgálat nem volt	29	50,0
Tumor stádiuma	T1	4	6,9
	T2	9	15,5
	T3	16	27,6
	T4	29	50,0
Tumor lokalizációja	Agytörzs különböző részei	13	22,4
	Hídból kiinduló daganatok	26	44,8
	Egyéb terület	19	32,8

2. táblázat. A sugárkezelések fontosabb jellemzői

A sugárkezelések jellemzői	Betegek száma	%	
Fejrögztítő maszk és besugárzástervezés*	ORFIT –	17	29,3
	ORFIT +	41	70,7
3D konformális besugárzástervezés	3D terv -	42	72,4
	3D terv +	16	27,6
A kezelés éve	1987-1990	5	8,6
	1991-1993	12	20,7
	1994-1996	11	19,0
	1997-1999	10	17,2
	2000-2002	11	19,0
	2003-2004	9	15,5
Teljes dózis	≤ 50 Gy	28	48,3
	> 50 Gy	30	51,7

*ORFIT–: fejrögztítő nélkül, hagyományos besugárzástervezéssel kivitelezett sugárkezelés;
ORFIT+: fejrögztítővel és CT-alapú besugárzástervezéssel kivitelezett sugárkezelés

1. ábra. Nyúltvelőt-ponsot érintő anaplasticus ependymoma 3D konformális besugárzási terve. 6 MV-rtg sugárminőség, 2 opponáló mezőből (9 éves fiú)



Ismert szövettanú daganatoknál a pilocytás astrocytoma és ganglioglioma kedvezőbb prognosztikai faktornak minősülnek (6). Legrosszabb prognózisra a híd egészét érintő tumorok esetén kell számítani (7).

A dolgozatban ismertjük az inoperábilis agydaganatok sugárkezelésével szerzett tapasztalatainkat, kiértékeljük eredményeinket és felvázoljuk azon lehetőségeket, melyekkel a gyógyulási arányok némi javulása várható.

Kezdeti tapasztalatainkról korábbi közleményben számoltunk be (24). Azóta a betegszám növekedett, a követési idők hosszabbak lettek.

Anyag és módszer

Beteganyag

Intézetünkben 1987 januárja és 2004 júliusa között 58 tizennyolc évesnél fiatalabb gyermeket kezeltünk a központi idegrendszer területén levő inoperábilis daganat miatt. Betegeink főbb demográfiai adatait az 1. táblázatban részleteztük. A gyermekek közül 30 fiú (51,7%) és 28 leány (48,3%). Átlagéletkoruk $8,5 \pm 4,3$ év; a fiúknál $8,6 \pm 4,4$ év (1-17), a leányoknál $8,5 \pm 4,3$ év (3-18). A fiú-leány arány 1,07:1.

A daganat teljes eltávolítása egyetlen betegünkönél sem volt lehetséges. Részleges műtét (tumorkisebbités) 12 gyermeknél (20,7%) történt. A daganatok leggyakoribb kiindulási helye az agytörzs hidat nem érintő része (30 beteg; 51,7%).

Hisztológiai diagnózis felállítása 29 esetben (50%) nem volt lehetséges. Sztereotaxiás biopszia útján 12 eset (20,7%), a tumor részleges eltávolítása során ugyancsak 12 eset (20,7%) nyert szövettani bizonyítást. Szövetani diagnózis a sugárkezelés megkezdése előtt 22 betegnél (37,9%) állt rendelkezésünkre.

A sugárkezeléseket (2. táblázat) lineáris gyorsítón végeztük 6 MV vagy 9 MV energiájú rtg-sugárral vagy telekobalttal. A napi dózisok 1,5-1,8 Gy, vagy 2 Gy voltak. A kiszolgáltatott osszdózisok 30 és 71,2 Gy között változtak (átlag $51,7 \pm 8,4$ Gy).

Minden betegnél CT- és/vagy MR-alapú sugárfizikai terv szerint végeztük a kezeléseket, háton fekvő testhelyzetben, kezdetben jobb- és bal oldali opponáló vagy 5-10 fokkal döntött mezőkből. Ha eltérés volt a CT- és MR-vizsgálat felvételei között, a nagyobb térfogatot vettük figyelembe a céltérfogat kijelölésénél, minimálisan 2 cm-es biztonsági zónát alkalmazva, tekintettel a daganatok infiltratív növekedési sajátosságára.

2000-ben kezdtük el (16 betegnél) a 3D konformális besugárzástervezést CT-n és MR-en felvett testkeresztmetszetek felhasználásával, számítógépes képfűziót alkalmazva, a céltérfogat lehető legpontosabb kijelölése érdekében (1. ábra). A képalakító vizsgálatok 3-5 mm-es rétegvastagsággal készültek. Az így nyert szeletekbe egyenként digitális úton rajzoltuk be a besugárzandó céltérfogatot és a sugártól védendő anatómiai területeket.

Fejrögztítő maszk alkalmazására 1994-től nyílt lehetőség, azóta valamennyi betegnél ezt használjuk a pontosan reprodukálható betegbeállítás-

ra és a mezők jelölésére (11). A sugárfizikai terv adaptálása, a mezők beállítása és ellenőrzése szimulátorban történt 3 irányú lézertény-nyaláb segítségével.

A diagnózis felállításakor azonnal dehidralás és szteroid terápia indult, ami az irradiáció teljes ideje alatt folytatódott. Akinél szükséges volt, a liquorkeringés stabilizálására shuntbeültetés történt. A sugárkezelést sürgősséggel kezdtük a fenyegető, többnyire gyorsan progrediáló központi idegrendszeri tünetek miatt.

Az irradiációt követően 56 betegünk (96,6%) részesült kemoterápiás kezelésben, amelyet 6 citosztatikus blokk során a magyar medulloblastoma protokoll szerint kaptak (12). Az egyes blokkokban 2-2 citosztatikum adása szerepelt, melyek a következők voltak: Carboplatin, Procarbasin, Vincristin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Cisplatin, Etoposid, BiCNU. Egy beteg a diagnózis pillanatától adjuváns terápiaként kezdve kemoterápiában részesült, míg egy másik beteg nem kapott kemoterápiás kezelést.

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. A leggyakoribb tünetek az ataxia, a fejfájás, a parézis, a hányinger és hányás voltak. Az anamnézis rövid, az első tünetek jelentkezése és a diagnózis felállítása közti idő 1-52 hét volt, átlagosan $6,63 \pm 8,1$ hét.

Statisztikai módszerek

A betegek 1-3 éves progressziómentes- (PMT) és teljes túlélését (TT) befolyásoló tényezőket kerestük kutatásunk során. A vizsgált tényezők a következők voltak: életkor a diagnóziskor, nem, a tünetek megjelenése és a diagnózis felállítása között eltelt idő, a daganat lokalizációja, fejrögítő használata és CT-alapú, 3D besugárzástervezés, teljes dózis, sebészeti beavatkozás (biopszia, tumorkisebbités), a sugárkezelés eredménye 6 héttel a kezelés befejezése után (klinikai illetve képalkotó vizsgálat szerint).

A túlélések vizsgálatánál két végpontot alkalmaztunk, aszerint, hogy a beteg él vagy meghalt az utolsó követés idején. Mind a teljes túlélést, mind a progressziómentes túlélést Kaplan-Meier módszere szerint számoltuk ki (9). A túlélési görbék összehasonlítását log rank-teszttel végeztük. A túlélést befolyásoló tényezők azonosítására egy- és többváltozós Cox regressziós modellt alkalmaztunk (1).

Minden p-érték kétmintás volt. A $p < 0,05$ valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai elemzéseket az SPSS 11.0 szoftvercsomag segítségével végeztük (SPSS, Ver. 11, Inc., Chicago, IL).

Eredmények

Minden betegünk sorsát nyomon követtük. A sugárkezelt betegek átlagos követési ideje 21,8 hó-

nap volt (tartomány: 7-158). Az elemzés során a lehetséges prognosztikai faktorokat vizsgáltuk, hogy meghatározzuk a túlélésre gyakorolt hatásukat.

A 2. ábrán 58 betegünk összes- illetve progressziómentes túlélési görbéit mutatjuk be. A teljes- és progressziómentes túlélések a következők voltak: 39,9% és 21,2% 1 év, 19,1% és 14,7% 2 év, 14,8% és 14,7% 3 év után (4. táblázat).

A túlélést befolyásoló prognosztikai faktorokat egy- és többváltozós regressziós modellben vizsgáltuk, ezek eredményeit a 4. és az 5. táblázatban tüntettük fel.

A következő tényezők voltak jelentős befolyással az összes túlélésre az univariációs analízis szerint: a tünetek időtartama (≤ 2 hónap vs. > 2 hónap, $p = 0,0081$), a sugárkezelésre adott válasz képalkotó vizsgálat alapján (javulás vs. progresszió, $p < 0,0001$) és a kezelésre adott válasz klinikai tünetek alapján (javulás vs. progresszió, $p = 0,0003$).

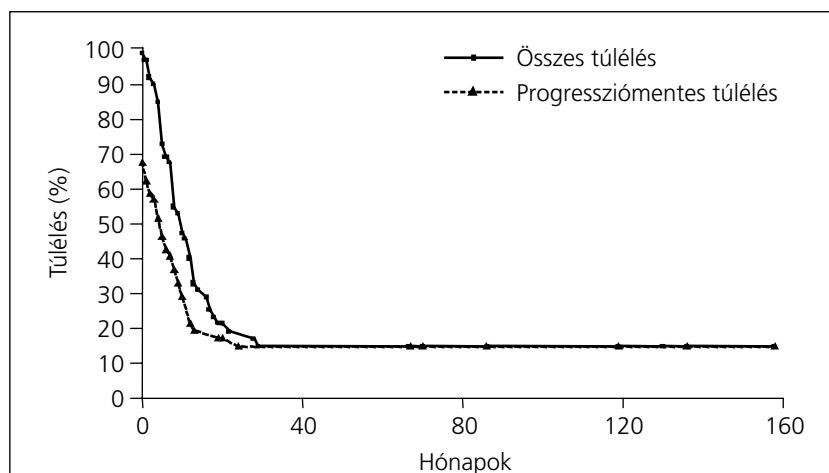
Nem volt szignifikáns hatással a teljes túlélésre a többi vizsgált faktor (életkor, nem, tumorlokalizáció, tumorstádium, 3D besugárzástervezés, kiszolgáltatott dózis, sebészi beavatkozás mértéke).

A progressziómentes túlélés prognosztikai faktorai az univariációs Cox regressziós analízissel ugyanazok voltak, mint a teljes túlélés esetében: a

Tünetek	Tünetek gyakorisága No.	%
Ataxia	22	37,9
Fejfájás	19	32,8
Parézis	17	29,3
Hányinger, hányás	12	20,7
Szédülés	9	15,5
Látásromlás	7	12,1
Beszédzavar	5	8,6
Nyelészavar	4	6,9
Egyéb/másodlagos	19	32,8

3. táblázat.
A betegség tünetei az anamnézis adatai alapján

2. ábra. Az inoperábilis tumorra kezelt betegek összes- és progressziómentes túlélése



tünetek időtartama ($p=0,0078$), a sugárkezelésre adott válasz képkalkotó vizsgálat ($p<0,0001$) és klinikai tünetek ($p=0,0024$) alapján.

A végső többváltozós Cox regressziós modellben a tünetek időtartama már nem volt szignifikáns (TT, $p=0,066$ és PMT, $p=0,11$), ellenben független prognosztikai faktornak bizonyult a daganat sugárkezelésre adott válasza, amelyet 6 héttel a kezelés befejezése után klinikai (TT, $p=0,026$; PMT, $p=0,044$), illetve képkalkotó (TT, $p=0,0034$; PMT, $p=0,024$) vizsgálatok segítségével határoztunk meg (5. táblázat).

Az irradiáció elvégzése melletti fontos érv az is, hogy 68,4%-nál átlagosan 20,6 hónapra átmeneti javulást észleltünk, míg a betegek 12,1%-a véglegesen meggyógyult.

Mivel a kemoterápiás kezelések heterogének voltak a betegek állapotában bekövetkezett ak-

tuális változások miatt, a kemoterápia jelentőségét a túlélés javításában nem tudtuk kiértékelni.

Megbeszélés

Az agydaganatok kezelése legeredményesebben a sebészi eltávolítással, majd posztoperatív kemoterápia és sugárkezelés alkalmazásával érhető el. Más a helyzet azoknál a tumoroknál, amelyeknél elhelyezkedésük vagy kiterjedésük miatt műtéti eltávolítás nem jön szóba. Ilyenek az agytörzs, a híd és a nyúltvelő területén kialakult tumorok, melyek anatómiai határokat nem respektálva több központi idegrendszeri régiót is érinthetnek. Itt csak 10–15%-ban lehetséges a műtéti beavatkozás (4, 8, 28).

Biopszia is csak egyes esetekben végezhető a vérzés és/vagy az idegpályák sérülésének veszélye miatt. Jobb esetben tumorkisebítő műtét történik, mely a klinikai tünetek időleges csökkentésére – liquorkeringés biztosítása – és szövettani vizsgálati anyag nyerésére alkalmas.

Az agytörzs területén elhelyezkedő daganatok 50–60%-a 15 évesnél fiatalabb gyermekekben fordul elő (8, 10). A cerebrumot érintő tumorok estében ritkán véleményezhető inoperabilitás. Egyrészt gyermekeknél csak 20–25%-ban alakul ki e régióban malignóma, döntő többségük (75–80%) infratentoriális kiindulású (7). Másrészt a nagyagyféltekéket érintő tumorok műtét számára inkább hozzáférhetőek.

Az agytörzsi daganatok a rövid anamnézis, a gyors tumornövekedés, nemegyszer drámai klinikai tünetek tükrében rossz prognózisú betegségek. Irodalmi adatok a 3 éves túlélést 10% körül adják meg (13, 26). A hidat érintő tumorok anamnézise a legrövidebb, a tünetek súlyosabbak (19). Matson (18) az 1960-as évek végén az agytörzsi gliómákat lokalizációjukból adódóan eleve inoperábilisnak tekintette szövettani típusától függetlenül. Azt tartották, ha a beteg egy évnél tovább él, akkor a diagnózist újra kell gondolni.

Többnyire egyetlen terápia lehetőség a sugárkezelés mielőbbi elkezdése. A kezelést szövettani vizsgálat nélkül is el kell végezni, amennyiben a klinikai tünetek és a képkalkotó vizsgálatok alapján rosszindulatúság tételezhető fel. A betegség természetéből és különböző agresszivitású hisztológiából adódóan a sugárkezelés várható eredményessége nem ítéhető meg. Ettől függetlenül az irradiációtól az élet meghosszabbítását, a neurológiai tünetek enyhítését illetve megszűnését, valamint az életminőség javulását várjuk. Elsődleges cél természetesen a végleges gyógyulás elérése.

A gyógyulási eredmények javítására két irányban történtek klinikai fázisvizsgálatok. Egyrészt hiperfrakcionálással a kiszolgáltatott összdózis emelése a konvencionális 50–55 Gy-ről 70,2–75,6 Gy-re, másrészt konvencionális összdózisú irradiációval párhuzamosan gyógyszer-kombinációk alkalmazása (23). A hiperfrakcionálásról Simpson és Platt elsők között publikált 1976-ban (31) a glioblastoma multiforme kezelése kapcsán. Ezek a próbálkozások sem a tünetmentes túlélés-

4. táblázat. Egy-három éves progressziómentes és teljes túlélés, illetve a túlélés prognosztikai faktorainak univariációs analízise

Változó	Teljes túlélés				Progressziómentes túlélés			
	1 év	2 év	3 év	P-érték	1 év	2 év	3 év	P-érték
Összes beteg	39,9	19,1	14,8	–	21,2	14,7	14,7	–
Életkor: ≤11 éves	36,2	15,5	12,4	0,25	15,5	11,6	11,6	0,26
>11 éves	47,4	25,3	18,9		31,6	21,1	15,8	
Nem: fiúk	36,7	22,5	18	0,95	21,3	17,7	17,7	0,48
lányok	43,0	15,7	11,7		20,7	12,4	8,8	
Tünetek időtartama:								
≤2 hónap	26,5	10,2	10,2	0,0081	13,0	9,7	9,7	0,0078
>2 hónap	79,0	43,1	28,7		44,0	29,3	26,3	
Lokalizáció: agytörzsi	41,0	23,4	18,8	0,66	25,9	22,2	18,8	0,58
hídi	38,5	15,4	11,5		16,3	8,1	8,1	
Stádium: T 1-3	47,0	27,2	22,7	0,07	31,3	21,4	21,4	0,10
T 4	32,7	10,9	10,9		11,4	7,6	7,6	
Fejrgőztető nélkül	42,9	23,8	19,0	0,35	20,5	15,4	15,4	0,99
Fejrgőztetővel	40,9	15,4	11,6		23,1	14,4	10,4	
3D terv nélkül	43,9	21,4	16,7	0,37	22,2	14,8	14,8	0,23
3D tervvel	30,6	10,2	10,2		20,0	0,0	0,0	
Teljes dózis ≤50 Gy	43,4	24,8	24,8	0,44	24,5	24,5	24,5	0,41
>50 Gy	40,0	14,6	10,7		19,6	7,9	7,9	
Műtét nélkül	39,5	18,6	14	0,51	17,3	12,3	12,3	0,21
Tumorkisebbités	53,6	16,1	16,1		43,1	8,3	8,3	
Képkalkotó: javult	74,5	35,3	26,5	<0,0001	39,4	25,9	25,9	<0,0001
progresszió	0,0	0,0	0,0		0,0	0,0	0,0	
Klinikailag: javult	51,8	25,9	19,4	0,0003	28,8	18,9	18,9	0,0024
progresszió	16,7	5,6	5,6		5,6	5,6	5,6	

5. táblázat. A progressziómentes- illetve teljes túlélés prognosztikai faktorainak többváltozós analízise (Cox proportional hazard analysis)

Vizsgálat iránya	TT, P-érték	PMT, P-érték
Tünetek időtartama (>2 hónap vs. ≤2 hónap)	0,066	0,11
Kezelés eredménye képkalkotó szerint (javulás vs. progresszió)	0,0034	0,024
Kezelés eredménye klinikai tünetek alapján (javulás vs. progresszió)	0,026	0,044

TT: teljes túlélés; PMT: progressziómentes túlélés

ben, sem az összes túlélésben nem hoztak kedvező változást (2, 17, 21, 22). Ezzel szemben mind az akut, mind a szubakut toxicitás fokozódott, elsősorban a nekrozis kialakulása miatt (4).

Agytumoros betegeket 54,5 Gy sugárkezelés után 6 héttel vizsgálva a megfigyelés és a memóriafunkció szempontjából károsodás nem mutatható ki (16). Gyermekeknél azonban a sugárkezelés kumulálódása figyelhető meg, ami kezelés után is fennáll és permanens deficitet eredményez a figyelem, a memória, a mentális folyamatok sebessége és a vizuális-motoros koordináció terén (19).

Tapasztalatunk szerint az irradiációt – amennyiben a beteg általános állapota lehetővé teszi – meg kell kísérelni, mivel betegeink 68,4%-ánál átlagosan 20,6 hónapra átmeneti javulást észleltünk. Törekvéseink helyességét igazolja az is, hogy korábbi publikációnkban még csak a betegek 60,42%-a mutatott javulást (24). A 3. ábrán egy hídból kiinduló és a cerebellum felé terjedő ismeretlen szövettanú daganat CT-képei láthatók. Az 50 Gy össz dózissal besugárzás után 2 hónappal készült kontroll CT-felvételen csaknem komplett regresszió volt, a beteg klinikai állapota is kielégítő.

Vizsgáltuk a kezelésre adott első választ a betegek panaszai (klinikai tünetek), valamint a képalkotó vizsgálatok eredményeinek tükrében. Míg a klinikai tünetek alapján 68,4%-nál volt javulás, addig a képalkotó vizsgálatok eredményei alapján csak a betegek 58%-a mutatott javulást. Ez abból adódik, hogy a betegek a sugárkezeléssel párhuzamosan erőteljes dehidrációban és szteroidterápiában részesülnek, ami az intracranialis nyomásfokozódás csökkenését, következményesen a klinikai tünetek regresszióját eredményezi.

Irodalmi adatokkal összevetve a 3 éves összes túlélés adatai beteganyagunkban némileg kedvezőbb képet mutatnak (14,8% vs. 10%). Ezt azzal magyarázzuk, hogy hosszán túlélő betegeinknél feltehetően közepes vagy alacsony malignitású agytörzsi glioma volt jelen, vagy benignus tumor, de erről szövettani vizsgálat nem áll rendelkezésre (27).

A hídban levő daganatok prognózisa anyagunkban nem különbözött szignifikánsan az agytörzsi egyéb lokalizációjú daganataitól ($p=0,24$; $p=0,26$), bár az 1-, 2- és 3 éves összes, illetve tünetmentes túléléseket megfigyelve látható, hogy a hídból kiinduló daganatok esetén rosszabbak a betegek túlélési esélyei (4. táblázat). Az irodalmi adatok is általában a hídban elhelyezkedő tumorokat tartják kedvezőtlenebb lefolyásúnak (19, 27, 28). Ennek pontos okát nem tudjuk, talán a tumor elhelyezkedése, a tumor grading vagy a környezeti infiltráció (7), vagy ma még nem teljesen ismert biológiai faktorok (3) játszanak szerepet. Rossz prognózisúknak tartható továbbá a nagy kiterjedésű daganat (30), a fiatal életkor (6) és a rövid anamnézis (5, 25, 28).

Az agytörzsi daganatai szövettanilag többnyire (low-grade glial) astrocyta-eredetűek (astrocytoma, ependymoma, oligodendroglioma), más tumorféleség (pl. medulloblastoma, atipikus tera-

toid-rhabdoid tumor, medulloepithelioma, neurocytoma) ritkaságnak számít (15, 20).

Szövettani diagnózis a sugárkezelés megkezdése előtt 22 betegnél (37,9%) állt rendelkezésünkre. Bár az esetszám meglehetősen kicsi ahhoz, hogy statisztikai elemzést végezzünk, mi továbbra is úgy gondoljuk, hogy a pontos hisztológia segítségünkre lehet abban, hogy kidolgozzuk az optimális terápiás protokollt, így javítva a betegek életkilátásait. A tumorból vett minta további molekuláris vizsgálatok alapja lehet, amelyekkel genetikai eltéréseket és egyéb, a kezelés szempontjából fontos markereket, mint kemo- és radioszenzitivitást is vizsgálhatunk. Egy korábbi tanulmányunkban azt találtuk, hogy a fejrögztítő és az egyénné szabott CT-alapú besugárzástervezés bevezetése után jelentősen javult a medulloblastomás betegek túlélése (12). Jelenlegi beteganyagunkon ezt a pozitív hatást nem tudtuk kimutatni, sőt a 3 dimenziós besugárzástervezés bevezetése sem hozott javulást betegeink túlélésében. Ennek vizsgálatára hosszabb követési idő és nagyobb betegszám szükséges.

Beteganyagunkban az egy- és többváltozós analízis szerint egyaránt jelentős prognosztikai



3. ábra. Hídból kiinduló, cerebellum felé terjedő ismeretlen szövettanú daganat CT-képe sugárkezelés előtt (A) és 50 Gy össz dózissal (9 MV-X) irradiáció után 2 hónappal (B)

faktor a daganat sugárkezelésre adott válasza, amelyet 6 héttel a kezelés befejezése után klinikai és képalkotó vizsgálatok alapján határoztunk meg. Hasonló következtetésre jutottak Schulz-Ertner és munkatársai is (29), akik agyalapi gliomás betegeket kezeltek.

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

Véleményünk szerint a pontos betegregisztráció és a 3D konformális dózistervezés alapján kiszámítható 55-60 Gy összegdózis az ép szövetek fokozott védelme révén hozhat némi javulást a viszonylag terápiaerezisztens daganatoknál (17, 21). Irodalmi adatok szerint változást hozhat a gyógyulási eredményekben fentiek mellett az intenzitásmodulált sugárkezelés bevezetése (32).

Irodalom

- Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 34:187-202, 1972
- Fallai C, Olmi P. Hyperfractionated and accelerated radiation therapy in central nervous system tumors (malignant gliomas, pediatric tumors, and brain metastases). *Radiother Oncol* 43:235-246, 1997
- Farmer JP, Montes JL, Freeman CR, et al. Brainstem gliomas. A 10-year institutional review. *Pediatr Neurosurg* 34:206-214, 2001
- Freeman CF, Bourgoin PM, Sanford RA, et al. Long term survivors of childhood brain stem gliomas treated with hyperfractionated radiotherapy. *Cancer* 77:555-562, 1996
- 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
- Grigsby PW, Thomas PR, Schwartz HG, Fineberg B. Multivariate analysis of prognostic factors in pediatric and adult thalamic and brainstem tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:649-655, 1989
- Halperin EC. Pediatric brainstem tumors: patterns of treatment failure and their implications for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11:1293-1298, 1985
- Kansal S, Jindal A, Mahapatra AK. Brain stem glioma – a study of 111 patients. *Indian J Cancer* 36:99-108, 1999
- Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-480, 1958
- Kim TH, Chin HW, Pollan S, et al. Radiotherapy of primary brain stem tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:51-57, 1980
- Kocsis B, Bajcsay A, Enyedi-Kolhász L, et al. Új fejrögzőítő eljárás hazai alkalmazása a sugárterápiás gyakorlatban. Első klinikai tapasztalatok. *Magyar Radiológia* 68:153-156, 1994
- Kocsis B, Székely G, Pap L, Nemeth G. Effects of radiation treatment planning and patient fixation on the results of postoperative radiotherapy of childhood medulloblastoma. *Strahlenther Onkol* 179:854-859, 2003
- 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
- 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
- Lantos PL, Louis DN, Rosenblum MK, Kleihues P. Tumours of the nervous system. In: *Greenfield's Neuropathology*, vol 2, Eds. Graham DI and Lantos PL, Arnold Publ, London 2002, pp 767-1052
- Lilja AM, Portin RI, Hamalainen PI, Salminen EK. Short-term effects of radiotherapy on attention and memory performances in patients with brain tumors. *Cancer* 91:2361-2368, 2001
- 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
- Matson DD. *Neurosurgery of Infancy and Childhood*. 2nd ed, Charles C Thomas, Springfield, 1969
- Merchant TE, Kiehna EN, Miles MA, et al. Acute effects of irradiation on cognition: changes in attention on a computerized continuous performance test during radiotherapy in pediatric patients with localized primary brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:1271-1278, 2002
- Nagai M, Nakayama S, Kusunoki H, et al. Medulloblastoma originating in the pons. *No Shinkei Geka* 27:281-285, 1999
- Packer RJ, Nicholson HS, Johnson DL, et al. Dilemmas in the management of childhood brain tumors: brain stem gliomas. *Ped Neurosurg* 17:37-43, 1991
- 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
- Pakisch B, Urban C, Slavic J, et al. Hyperfractionated radiotherapy and polychemotherapy in brain stem tumors in children. *Childs Nerv Syst* 8:215-218, 1992
- Pap L, Kocsis B, Székely G, Németh G. Agytörzsi daganatok sugárkezelése gyermekkorban. *Magy Onkol* 45:407-410, 2001
- Prados MD, Wara WM, Edwards SB, et al. The treatment of brainstem and thalamic gliomas with 78 Gy of hyperfractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:85-91, 1995
- Reigel DH, Scarff TB, Woodford JE. Biopsy of pediatric brain stem tumors. *Childs Brain* 5:329-340, 1979
- Robertson PL, Muraszko KM, Brunberg JA, et al. Pediatric midbrain tumors: A benign subgroup of brainstem gliomas. *Ped Neurosurg* 22:65-73, 1995
- Schild SE, Stafford SL, Brown PD, et al. The results of radiotherapy for brainstem tumors. *J Neuro-Oncol* 40:171-177, 1998
- Schulz-Ertner D, Debus J, Lohr F, et al. Fractionated stereotactic conformal radiation therapy of brain stem gliomas: outcome and prognostic factors. *Radiother Oncol* 57:215-223, 2000
- Shibamoto Y, Takahashi M, Dokoh S, et al. Radiation therapy for brain stem tumor with special reference to CT feature and prognosis correlations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:71-76, 1989
- Simpson WJ, Platts ME. Fractionation study in the treatment of glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1:639-644, 1976
- Skowronska-Gardas A, Pedziwiatr K, Chojnacka M. Evaluation of quality of life in long-term survivors of paediatric brain stem tumors, treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 70:269-273, 2004