

Artykuły przeglądowe • Review articles**Aktualne poglądy na temat zastosowania radioterapii
w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego u dzieci**

Marzanna Chojnacka, Anna Skowrońska-Gardas

Pierwotne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN) są najczęstszymi guzami litymi wieku dziecięcego, stanowią około 20% nowotworów występujących w tej grupie wiekowej. Pomimo istotnego postępu w zakresie neurochirurgii, chemioterapii i radioterapii, istnieje duża grupa pacjentów, u których leczenie to jest nieskuteczne. Optymalna strategia postępowania u dzieci z chorobą nowotworową ma na celu uzyskanie wyleczenia, przy jednoczesnym zachowaniu jak najwyższej jakości życia.

Radioterapia jest standardową metodą postępowania w skojarzonym leczeniu większości nowotworów OUN u dzieci. Podczas ostatniej dekady nastąpił istotny postęp w tej dziedzinie. Najnowsze metody napromieniania jak radioterapia konformalna, stereotaktyczna czy intensywna modulacja wiązki pozwalają uzyskać jednorodną, wysoką dawkę w obszarze guza przy zaoszczędzeniu tkanek prawidłowych. Jest to szczególnie istotne w przypadku dzieci z nowotworami o niskim stopniu złośliwości, u których dobre rokowanie powinno być ściśle związane z niskim ryzykiem wystąpienia późnych powikłań po leczeniu. Dla małych guzów radioterapia stereotaktyczna stanowi metodę z wyboru. Modyfikacja techniki napromieniania całej osi mózgowo-rdzeniowej, obniżenie dawki całkowitej podanej w obszarze całego OUN, mogą także doprowadzić do obniżenia toksyczności tego leczenia. Wyniki leczenia gwałtownych i guzów pnia mózgu są nadal najbardziej niezadowolające, skłania to do poszukiwania alternatywnych sposobów postępowania, jak zastosowanie inhibitorów angiogenezy czy terapii genowej. W pracy przedstawiono przegląd aktualnych danych na temat zastosowania radioterapii w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego u dzieci. Zaprezentowano także własne doświadczenia w tej dziedzinie.

**Current opinions on radiotherapy
of pediatric central nervous system tumors**

Primary central nervous system (CNS) neoplasms are the most frequent solid tumors in childhood accounting for 20% of all pediatric malignancies. Despite developments in neurosurgery, radiotherapy and chemotherapy, a significant proportion of these patients suffer progressive disease. A good treatment management strategy should consider not only survival but also the quality of life of the child.

Irradiation is an essential part of the management of the majority of CNS tumors. During the last decade, there were significant advances in the technology of planning and delivery of radiation treatment. These new radiotherapy techniques such as conformal, intensity modulated photon beam and stereotactic methods allow a high homogenous dose to the tumor region with minimal doses to normal tissue. This is particularly important in children with localized low-grade tumors, whose prognosis of long-term survival is often excellent and should be accompanied by smallest possible risk of treatment toxicity. For small tumors fractionated stereotactic radiotherapy using multiple fixed non-coplanar beams is an appropriate treatment. Modifications of craniospinal technique, lowering of the total craniospinal dose with adjuvant chemotherapy, new radiotherapy modalities to treat the posterior fossa and spinal fields may be employed to possibly decrease the late effects of radiation therapy. For malignant gliomas and brain stem tumors we need new approaches, as chemosensitization, angiogenesis inhibitors and gene therapies.

These new methods in therapy of pediatric brain tumors and our experience in treatment of children with medulloblastoma, low-grade astrocytoma, craniopharyngioma and brain stem tumors are presented. We summarize therapeutic aspects of most childhood brain tumors.

Słowa kluczowe: radioterapia, nowotwory mózgu, dzieci**Key words:** radiotherapy, brain tumors, children

Wprowadzenie

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN) stanowią około 20% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego. Niezależnie od rozwoju nowych metod neurochirurgicznych oraz zastosowania coraz skuteczniejszych schematów chemioterapii, radioterapia nadal pozostaje ważną metodą w leczeniu tych nowotworów [1].

Obecnie znajduje się ona w fazie istotnego postępu. Przyczynia się do tego dostęp do nowoczesnych metod neuroobrazowania pozwalających na precyzyjniejsze konturowanie zarówno obszaru guza, jak i struktur krytycznych. Radioterapia z zastosowaniem najnowszych technik pozwala na obniżenie ryzyka uszkodzeń popromiennych i bezpieczne podwyższenie dawki w obszarze tarczowym. Metodami umożliwiającymi spełnienie tych kryteriów są m.in. radioterapia konformalna, napromienianie z intensywną modulacją wiązki (IMRT) oraz techniki stereotaktyczne. Pozwalają one na zmniejszenie obszaru napromienianego, czego wynikiem jest możliwość lepszej ochrony zdrowej tkanki mózgowej, w tym również struktur krytycznych, takich jak: przysadka, podwzgórze, ucho środkowe czy skrzyżowanie nerwów wzrokowych [2, 3, 4].

Gwiaździaki o niskim stopniu złośliwości

Wysokozróżnicowane glejaki stanowią od 30 do 50% wszystkich nowotworów ośrodkowego układu nerwowego u dzieci. Tworzą one heterogenną grupę guzów, w których przeżycie całkowite mieści się w zakresie od 80 do 100% [1, 3-5]. Ich leczenie budzi wiele kontrowersji i uwarunkowane jest lokalizacją guza oraz możliwością wykonania radykalnego zabiegu operacyjnego. Leczenie operacyjne jest postępowaniem preferowanym w przypadku guza zlokalizowanego w obrębie mózdzku i półkul mózgu. Wykonanie totalnej lub subtotalnej resekcji często jest wystarczające. Dla guzów znajdujących się w obszarze środkowym mózgu lub tych, w przypadku których resekcja jest niemożliwa, właściwy sposób leczenia nie jest jednoznacznie określony. Radioterapia jest zarezerwowana dla nowotworów nieoperacyjnych i w przypadku progresji choroby po zabiegu operacyjnym. Napromienianiem można uzyskać miejscowe wyleczenie w 80-90% przypadków, zaś 10-letnie przeżycie w zakresie 63-89% [3-5]. Ta metoda leczenia wiąże się, niestety, z ryzykiem wystąpienia późnych powikłań w postaci zaburzeń endokrynologicznych, deficytów neurologicznych oraz wtórnych nowotworów. Z tego powodu, w ostatnich latach, chemioterapia stosowana jest jako leczenie pierwszego rzutu pozwalające na zastąpienie lub odroczenie radioterapii u niemowląt i dzieci poniżej 3-5 roku życia [6].

Poznanie uszkodzeń spowodowanych napromienianiem stało się przyczyną poszukiwań alternatywnych sposobów postępowania oraz nowych technik leczenia umożliwiających ograniczenie obszaru wysokiej dawki. Obszar ten powinien obejmować jedynie teren guza resztkowego, uwidocznionego w pooperacyjnych badaniach obrazowych. Metodą z wyboru stała się nowoczesna terapia konformalna. Dla małych, nieprzekraczających 4 cm, guzów

znajduje zastosowanie frakcjonowana radioterapia stereotaktyczna. Łączy ona w sobie zalety miejscowego, precyzyjnego napromieniania z biologicznymi korzyściami wynikającymi z frakcjonowania dawki. Nadal istnieją kontrowersje dotyczące bezpiecznego marginesu tkanek prawidłowych. Według aktualnych europejskich wytycznych, dla klasycznych metod napromieniania wydaje się być wystarczający margines 0,5-1 cm w przypadku włosowatokomórkowego i 1-2 cm w pozostałych typach wysokozróżnicowanych glejaków. Precyzyjność metod stereotaktycznych pozwala na ograniczenie tego marginesu do 7 mm, a dla radiochirurgii nawet do 2-3 mm [3-5, 7].

Marcus i wsp. przedstawili wyniki prospektywnego badania skuteczności i toksyczności radioterapii stereotaktycznej u dzieci z małymi guzami mózgu o niskim stopniu złośliwości. 5-letnie odsetki przeżycia bez progresji i całkowite wyniosły odpowiednio 82,5% i 97,8%. Nie stwierdzono wznów w obszarze marginesu tkanek zdrowych, a tolerancja leczenia była dobra [4].

W latach 1994-1999, w Royal Marsden Hospital zastosowano radioterapię stereotaktyczną u 14 dzieci z rozpoznaniem gwiaździaka o niskim stopniu złośliwości. 3-letnie przeżycie bez progresji miejscowej i przeżycie całkowite wyniosły odpowiednio 87% i 100%, w porównaniu do 89% i 98% uzyskanych w historycznej grupie kontrolnej poddanej konwencjonalnym metodom napromieniania. Zaobserwowano zmniejszenie deficytów neurologicznych u 4 z 12 żyjących dzieci, u 5 – pozostały one na tym samym poziomie [5].

W naszym ośrodku, w okresie od 1997 do 2001 roku, radioterapii konformalnej poddano 12 dzieci z glejakami o niskim stopniu złośliwości. Dzieci były po częściowej resekcji guza (3) bądź tylko po biopsji (9). Siedmiu pacjentów otrzymało również chemioterapię. U wszystkich chorych zastosowano dawkę 54 Gy w 30 dawkach frakcyjnych. Mediana czasu obserwacji wyniosła 48 miesięcy. Czworo dzieci zmarło: troje z powodu progresji guza po 6, 9 i 12 miesiącach, jedno z powodu powikłań po chemioterapii. Dwoje dzieci żyje z przerzutami w obszarze nadnamiotowym mózgu i rdzeniu kręgowym, zdiagnozowanymi po 6 i 16 miesiącach od zakończenia napromieniania. Czworo dzieci żyje bez cech choroby, dwoje ze stabilnym w badaniu MRI obrazem guza. Nie obserwowaliśmy późnych powikłań po radioterapii, ale konieczny jest dłuższy okres obserwacji [8].

Radioterapia konformalna jest leczeniem z wyboru dla dzieci z glejakami o niskim stopniu złośliwości, gdy całkowite usunięcie guza jest niemożliwe. Ryzyko powikłań popromiennych przy zastosowaniu tej metody leczenia wydaje się być niewielkie [3, 4, 8].

Glejaki złośliwe

Glejaki złośliwe stanowią ok. 6% nowotworów mózgu u dzieci. W tej grupie nowotworów, ze względu na ich naciekający charakter wzrostu, radykalny zabieg operacyjny jest możliwy tylko w około 25% przypadków, a radioterapia jest istotną składową kompleksowego postępowania. Obszar napromieniany powinien obejmować guz pier-

wotny z marginesem 2 cm [1, 9]. Za wystarczającą uważa się dawkę 55-60 Gy frakcjonowaną konwencjonalnie. Nie uzyskano poprawy wyników leczenia po zastosowaniu niekonwencjonalnych sposobów frakcjonowania [10].

Z powodu złego rokowania, szczególnie pacjentów po operacji nieradykalnej, badaniu poddawane są różne schematy chemioterapii. Ich wpływ jednak nie jest jednoznacznie określony [11].

Guzy pnia mózgu

Guzy śródmózgowia, mostu i rdzenia przedłużonego stanowią od 10 do 20% wszystkich nowotworów ośrodkowego układu nerwowego u dzieci. Wyniki leczenia są gorsze niż w przypadku innych nowotworów OUN, 5-letnie przeżycie udaje się osiągnąć najwyżej u 20-30% [1, 12].

Guzy pnia mózgu ze względu na możliwości terapeutyczne dzieli się najczęściej na egzofityczne i rozlane. W guzach egzofitycznych operacja jest postępowaniem z wyboru. Po całkowitej resekcji wysokozróżnicowanego glejaka uzyskać można przeżycie bez progresji w zakresie od 94 do 100% [12]. Jednakże około 80% guzów pnia mózgu stanowią guzy rozlane. Większość z nich to gwiaździste włókienkowe. Leczenie chirurgiczne nie odgrywa w tych przypadkach istotnej roli, a u pacjentów z typowym obrazem klinicznym i radiologicznym (MRI), nie jest również konieczne wykonanie biopsji. Standardowym postępowaniem powinna być radioterapia. Stosuje się ograniczony obszar napromieniania obejmujący guz z 1-2 cm marginesem. Najczęściej podaje się dawkę 54 Gy frakcjonowaną konwencjonalnie. Przy zastosowaniu radioterapii, u 75-80% pacjentów można uzyskać poprawę kliniczną. Jednakże okres bez progresji jest krótki i odsetki 2-letnich przeżyć wynoszą poniżej 20% [2, 12].

W czasie ostatniej dekady, w ramach badań klinicznych zastosowano radioterapię hiperfrakcjonowaną z podaniem wysokich dawek całkowitych. Tolerancja leczenia była dobra, a wczesne wyniki zachęcające; nie zostały one jednak potwierdzone w dalszej obserwacji [10, 13, 14]. W 1992 roku rozpoczęto III fazę randomizowanego badania POG 9239, porównującego hiperfrakcjonowaną radioterapię z konwencjonalną, z zastosowaniem cisplatyny w obu ramionach. W grupie pacjentów leczonych schematem z hiperfrakcjonowaniem przeżycie 2-letnie wynosiło 6,7% zaś konwencjonalnym – 7,1%. Na podstawie uzyskanych wyników uznano, że radioterapia hiperfrakcjonowana nie poprawia odsetka przeżyć bez nawrotu, ani przeżycia całkowitego. W obu metodach leczenia wyniki są złe [15].

Badano również rolę chemioterapii konwencjonalnej i wysokodawkowej. Zastosowanie agresywnych metod leczenia nie spowodowało poprawy wyników leczenia w porównaniu ze standardową radioterapią [16]. Ponadto, zaobserwowano niekorzystny efekt chemioterapii w skojarzeniu z napromienianiem. U dzieci leczonych w badaniu POG 9239 przeżycie było krótsze, niż w takiej samej grupie w POG 8495 leczonej wyłącznie napromienianiem [14].

Istnieje niewiele danych dotyczących późnych powikłań po radioterapii i jakości życia po leczeniu w tej grupie pacjentów. W okresie 1982-1995, w naszym ośrodku leczono napromienianiem 95 dzieci z rozpoznaniem guza pnia mózgu. U wszystkich pacjentów zastosowano promieniowanie gamma Co⁶⁰. Obszar napromieniany stanowił guz z 2 cm marginesem tkanek prawidłowych. Najczęściej stosowano dwa pola przeciwległe. Zastosowano dwa schematy frakcjonowania: konwencjonalny do dawki całkowitej 54 Gy i hiperfrakcjonowanie do dawki 62,1 Gy w dawkach frakcyjnych 1,15 Gy podawanych dwa razy dziennie. Po średnim okresie obserwacji 146,5 miesiąca, pozostało 19 żyjących pacjentów. W tej grupie oceniono jakość życia. Trzech pacjentów nie ma żadnych objawów choroby ani powikłań związanych z leczeniem. U czternastu pacjentów stwierdzono deficyty neurologiczne, ale były one zdiagnozowane już w okresie poprzedzającym napromienianie. Ośmiu pacjentów cierpi z powodu niedosłuchu, 10 – z powodu zaburzeń endokrynologicznych. U 9 dzieci stwierdzono trudności w nauce, ale we wszystkich przypadkach w stopniu umiarkowanym. Wszystkie powikłania wystąpiły w podobnych odsetkach w grupie leczonej konwencjonalnie i hiperfrakcjonowaniem [17].

Rokowanie u dzieci z guzami pnia mózgu poddanych radioterapii jest złe, niezależnie od schematu frakcjonowania i zastosowanej dawki całkowitej. Istnieje jednak grupa żyjących, u których występują deficyty neurologiczne, istotnie upośledzające jakość życia. Najczęściej stwierdzane uszkodzenia po leczeniu w postaci niedoczynności przysadki i uszkodzenia słuchu mogą zostać wyraźnie ograniczone poprzez zastosowanie nowoczesnych technik radioterapii.

Rdzeniak płodowy

Rdzeniak płodowy jest nowotworem wywodzącym się z pierwotnej neuroektodermy zlokalizowanym podnamiotowo. Stanowi około 20% wszystkich guzów mózgu u dzieci. Jest klasycznym nowotworem, w którym dochodzi do rozsiewu drogą płynu mózgowo-rdzeniowego. Przerzuty podpajęczynówkowe w chwili rozpoznania stwierdza się u 10-30% dzieci [1].

Aktualny standard postępowania u pacjentów z tym rozpoznaniem obejmuje chirurgiczne usunięcie guza z następową chemioterapią i napromienianiem osi mózgowo-rdzeniowej. Pomimo tak agresywnego postępowania, tylko 60% pacjentów udaje się wyleczyć, a u większości z nich stwierdza się późne powikłania po leczeniu [18, 19]. Obecnie przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych, dzieci z rozpoznaniem rdzeniaka płodowego są dzielone na dwie grupy. Grupę standardowego ryzyka stanowią pacjenci powyżej 3 r.ż. z nowotworem usuniętym radykalnie bądź subtotalnie ($\leq 1,5 \text{ cm}^3$ resztką w bad. MRI), bez cech rozsiewu. Pacjenci nie spełniający tych kryteriów traktowani są jako grupa wysokiego ryzyka [20, 21].

Według szeregu doniesień istnieje korelacja pomiędzy dawką podaną w terenie pierwotnego guza i rokowaniem. Za optymalną uznano dawkę w zakresie 50-55 Gy. Właściwa dawka w terenie całej osi mózgowo-rdzenio-

wej jest trudniejsza do zdefiniowania. W licznych badaniach klinicznych oceniano możliwość zastosowania zredukowanych dawek na teren OUN z uzupełniającą chemioterapią u pacjentów z grupy standardowego ryzyka. Wczesne wyniki są zadowalające, konieczny jest jednak dłuższy okres obserwacji. Obecnie dawki stosowane w terenie OUN wynoszą 23-25 Gy w grupie standardowego ryzyka i 35-36 Gy w grupie wysokiego ryzyka [20, 22].

Techniki radioterapii zostały przedstawione w szeregu protokołów. Jednakże w ostatniej dekadzie nastąpił istotny postęp w możliwościach planowania i stosowania radioterapii. Ustalono znaczenie jakości radioterapii i jej wpływ na wyniki leczenia [23-25].

W planowaniu napromieniania całego OUN istnieje szereg problemów, m.in.: łączenie pól czaszkowo-rdzeniowych, ustalenie dolnej granicy worka oponowego, dostateczne objęcie terenu blaszki sitowej i podstawy płatów skroniowych oraz wyznaczenie obszaru podwyższenia dawki w tylnym dole czaszki [21, 23, 24, 26, 27].

Zasadniczym problemem jest uniknięcie niedopromienienia w rejonie opon oraz podstawy płatów czołowych i skroniowych. Z powodu bezpośredniego sąsiedztwa soczewek i blaszki sitowej istnieją trudności z podaniem odpowiedniej dawki w tych rejonach, leczniczej dla terenu blaszki i bezpiecznej dla soczewek. U około 30% pacjentów napromienianych z powodu rdzenia płodowego dochodzi do nawrotów w lokalizacji nadnamiotowej. Większość z nich zlokalizowana jest u podstawy płatów czołowych i skroniowych. Wielu autorów jako przyczynę tego zjawiska podaje niedostateczną dawkę podaną w rejonie blaszki sitowej [21, 23, 25]. Miralbell i wsp. przedstawili związek między poprawnością pól napromieniania a przeżyciem wolnym od nawrotu nadnamiotowego [25]

Dolna granica pola rdzeniowego najczęściej jest zlokalizowana na dolnej krawędzi drugiego kręgu krzyżowego. Ważne jest indywidualne ustalenie tej granicy, gdyż dolna granica worka oponowego może znajdować się od poziomu L5 do S3. Ten poziom powinien być ustalany na podstawie badania MRI [21, 26].

Zmianie uległ również dogmat o konieczności podwyższenia dawki na cały tylny dół czaszki. Przy zastosowaniu trójwymiarowego, konformalnego planowania istnieje możliwość zredukowania dawki w strukturach leżących poza łożą guza: podwzgórze, przysadce i uchu środkowym [21, 27]. Miralbell nie znalazła związku między napromienieniem całej tylnej jamy czaszki, a przeżyciem wolnym od progresji [25]. Niektórzy autorzy przedstawiają więc stanowisko, iż obszar wysokiej dawki może zostać bezpiecznie ograniczony do łoża guza z marginesem prawidłowej tkanki [24, 25].

U dzieci żyjących po leczeniu z powodu rdzenia płodowego, obserwuje się obniżenie poziomu intelektualnego oraz deficyty endokrynologiczne. Te efekty uboczne są bardziej nasilone u dzieci młodszych i są skutkiem napromieniania całego OUN [21]. W związku z tym, w grupie standardowego ryzyka obniża się dawkę z 36 Gy do 23,4 Gy [20]. Ta niższa dawka jest jednak nadal związana ze znaczną neurotoksycznością [19]. W ramach COG zaplanowano III fazę badania, w którym dzieci między 3

a 8 rokiem życia, z rozpoznaniem rdzenia płodowego, o standardowym ryzyku będą randomowo przydzielane do ramienia z dawką 18 Gy lub 23,4 Gy. To dodatkowe obniżenie dawki może doprowadzić do redukcji powikłań, lecz nie ma pewności czy będzie wystarczające do uzyskania wyleczenia.

W okresie 1983-1997 w naszym ośrodku napromieniano 158 dzieci z rozpoznaniem rdzenia płodowego. Zastosowano typowe dawki: 35Gy na OUN i 55,1 Gy na obszar pierwotnego guza. Po średnim czasie obserwacji 74 miesięcy (zakres: 29-187 miesięcy) 5-letnie przeżycie całkowite i 5-letnie przeżycie bez nawrotu wyniosły odpowiednio 46% i 40%. Na podstawie analizy nawrotów okazało się, że izolowane wznowy w lokalizacji nadnamiotowej, w tylnej jamie czaszki i w rdzeniu kręgowym wystąpiły z podobną częstością (24%, 21% i 22,5 %). Analiza poprawności techniki napromieniania wykazała nieprawidłowości u 43% pacjentów. We wszystkich przypadkach nawrotu w rejonie blaszki sitowej, obszar ten znajdował się pod osłoną. Jakość leczenia istotnie korelowała z wystąpieniem izolowanych nawrotów nadnamiotowych ($p=0,049$) [23].

Przeprowadzone badanie wykazało związek między jakością technik napromieniania i ryzykiem wystąpienia nawrotu nadnamiotowego. Przedłużenie czasu radioterapii może również doprowadzić do pogorszenia wyników leczenia [23]. Wyniki te wskazują na znaczenie procedur kontroli jakości leczenia.

Wyściółczak

Wyściółczaki są rzadkimi nowotworami, stanowią około 10% wszystkich pierwotnych guzów mózgu u dzieci. Około 70% z nich jest zlokalizowane w tylnym dole czaszki. Rzadsze są pierwotne wyściółczaki rdzenia kręgowego stanowiące 25% wszystkich nowotworów w tej lokalizacji. Nowotwory te wywodzą się z wyściółki układu komorowego mózgu i kanału kręgowego [1]. Mają tendencję do rozsiewu drogą płynu mózgowo-rdzeniowego w około 10% przypadków guzów zróżnicowanych, ale do 40% w guzach anaplastycznych [28, 29].

Leczenie śródczaszkowych wyściółczaków budzi wiele kontrowersji i różni się w zależności od ośrodka leczącego: od samodzielnego zabiegu neurochirurgicznego po leczenie skojarzone obejmujące wszystkie metody postępowania onkologicznego. W ustaleniu właściwego postępowania występuje szereg istotnych problemów, m.in.: optymalny obszar, dawka i technika napromieniania; zastosowanie chemioterapii i znaczenie prognostyczne takich czynników, jak: złośliwość histologiczna, wiek pacjenta i lokalizacja guza. Pięcioletnie przeżycie dla dzieci z rozpoznaniem wyściółczaka mieści się w zakresie od 30 do 70%, z niższymi wartościami dla pacjentów po częściowym zabiegu, z cechami anaplazji guza i podnamiotową lokalizacją [28-32].

Radioterapia jest standardowym postępowaniem w leczeniu uzupełniającym po operacji, jednak optymalne kryteria tego postępowania nie są dotychczas jednoznacznie zdefiniowane. Rekomendacje odnośnie obszaru na-

promienianego zmieniały się na przestrzeni lat. W przeszłości, pacjenci najczęściej byli napromieniani na obszar całego ośrodkowego układu nerwowego [33]. Jednakże wiele przeprowadzonych badań wykazało skuteczność wyłączenie miejscowego napromieniania [1, 30, 34, 35]. Współczynnik izolowanych nawrotów poza polem napromieniania u pacjentów poddanych radioterapii na obszar mniejszy niż cały OUN waha się w zakresie od 0 do 12,5% [34-36]. Napromienianie całej osi mózgowo-rdzeniowej jest związane z istotną odległą toksycznością, szczególnie u młodszych pacjentów; w związku z tym, powyższy odsetek nawrotów nie usprawiedliwia rutynowego stosowania tego leczenia. Aktualnie, u pacjentów z niskim ryzykiem rozsiewu zaleca się wyłącznie napromienianie miejscowe. W przypadkach uogólnionych, standardem nadal pozostaje radioterapia na teren całego OUN [2]. Należy uściślić jeszcze pojęcie radioterapii miejscowej, czy zachodzi konieczność napromieniania całego tylnego dołu czaszki, czy tylko łoża guza? W retrospektywnym badaniu pacjentów z wyściółczakami zlokalizowanymi podnamiotowo, 9 było napromienianych tylko na obszar łoża guza, a 6 w ogóle nie poddano radioterapii. Nawrót wystąpił w tej grupie u 3 pacjentów, we wszystkich przypadkach w rejonie łoża guza. Nie stwierdzono ognisk nawrotu w tylnej jamie czaszki, poza obszarem guza pierwotnego. We wszystkich przypadkach stwierdzono niską złośliwość histologiczną [36]. Na podstawie wyników tego badania wydaje się, iż nie ma konieczności napromieniania całego tylnego dołu czaszki u dzieci ze zlokalizowanym, podnamiotowym, dobrze zróżnicowanym wyściółczakiem. Nie ma dotychczas zgody, czy cała tylna jama czaszki powinna być napromieniana w guzach anaplastycznych zlokalizowanych podnamiotowo. Na podstawie wyników badań retrospektywnych wykazano, iż w tej grupie nowotworów najczęstszą lokalizacją nawrotu była łoża guza. W związku z tym najwłaściwsze wydaje się zastosowanie radioterapii na ten właśnie obszar u wszystkich pacjentów z chorobą w stadium M0 [29, 37]. Złośliwość histologiczna jako odosobniony czynnik nie powinna odgrywać zasadniczej roli przy ustalaniu obszaru napromieniania [32]. Obecnie stosuje się napromienianie łoża guza z 2 cm marginesem przy obecności cech anaplazji, i 1 cm – w guzach o niskim stopniu złośliwości, w stadium M0. Takie postępowanie może prowadzić do zmniejszenia późnych efektów niepożądanych.

Standardowe dawki napromieniania oscylują wokół 50 Gy. Wielu autorów nie znalazło związku między podaną dawką a wyleczeniem miejscowym [34, 35]. Zastosowanie radioterapii hiperfrakcjonowanej, pomimo użycia wysokiej dawki (70,4 Gy) nie zmieniło rokowania u tych pacjentów w porównaniu z konwencjonalną radioterapią [31]. Aktualnie, w większości protokołów rekomendowana jest dawka 54 Gy w 30 frakcjach, podana w ciągu 6 tygodni dla dobrze zróżnicowanych nowotworów i 59,4 Gy w 33 frakcjach przez 6,5 tygodnia dla anaplastycznych wyściółczaków.

Ze względu na działania uboczne radioterapii, w celu opóźnienia lub uniknięcia tego leczenia u małych dzieci, stosowana była chemioterapia. Niestety takie postę-

powanie doprowadziło do pogorszenia wyników leczenia. Na podstawie badania Merchanta wykazano, iż chemioterapia zastosowana przed radioterapią negatywnie wpływa zarówno na przeżycie bez progresji, jak i na przeżycie całkowite. Ten efekt był szczególnie zauważalny u dzieci, u których stwierdzono progresję w trakcie leczenia chemicznego. Opóźnienie zastosowania radioterapii, bądź radiooporność wyindukowana chemioterapią, mogą stanowić wyjaśnienie tych wyników [32]. W wielu przeprowadzonych badaniach nie znaleziono korzyści z rutynowego zastosowania chemioterapii u dzieci z rozpoznaniem wyściółczaka [33, 38].

Merchant zbadał 88 dzieci przed i po konformalnym napromienianiu oceniając ich stan neurologiczny. Średnie wyniki mieściły się w zakresie normy. Jest to badanie bardzo istotne, gdyż włączono do niego dzieci poniżej 3 roku życia. Dotychczas pacjenci w tej grupie wiekowej najczęściej mieli gorsze rokowanie niż grupa dzieci starszych. Powodem mogą być: większa agresywność biologiczna guza, opóźnienie zastosowania radioterapii lub jej niższe dawki. W badaniu Merchanta uzyskano 3-letnie przeżycie bez progresji na poziomie 74,7% [39]. Uzasadnieniem tak dobrych wyników może być wysoki odsetek w badanej grupie dzieci po radykalnej operacji (85%), wykorzystanie trójwymiarowego planowania radioterapii i zastosowanie relatywnie wysokiej dawki całkowitej (59,4 Gy). Ograniczenie obszaru napromieniania otrzymującego wysoką dawkę pozwoliło uzyskać wysoki odsetek miejscowych wyleczeń przy jednoczesnym zachowaniu niskiego odsetka uszkodzeń neurologicznych.

Guzy zarodkowe

Śródczaszkowe guzy zarodkowe stanowią od 3 do 11% nowotworów mózgu u dzieci. Około 50 do 65% z nich stanowi zarodczak (*germinoma*). Pozostałe tworzą heterogenną grupę zwaną niegerminalnymi guzami zarodkowymi, zawierającą czyste lub mieszane populacje pierwotnych elementów zarodkowych. Typowo guzy zarodkowe zlokalizowane są w obszarze środkowym mózgu, najczęściej w rejonie szyszynki i okolicy nadsiodłowej [1]. Udokumentowano związek między typem guza zarodkowego a rokowaniem. Opublikowane dane przedstawiają gorsze wyniki leczenia pacjentów z guzami niegerminalnymi [40].

Zarodczak reprezentuje grupę nowotworów o korzystnym rokowaniu, wysoce radiowrażliwych, mających tendencję do rozsiewu drogą układu komorowego i płynu mózgowo-rdzeniowego. Przy zastosowaniu samodzielnej radioterapii można uzyskać 5-letnie przeżycie na poziomie 70-97% [41, 42]. Przeprowadzone badania wykazały również bardzo dobre wyniki po zastosowaniu chemioterapii z następowym miejscowym napromienianiem. Punktem spornym pozostaje optymalny obszar napromieniania i dawka całkowita. Przy ich wyborze należy wziąć pod uwagę stopień zaawansowania choroby, wiek pacjenta i poziom HCG [41]. Wyniki wcześniejszych badań retrospektywnych sugerowały skuteczność napromieniania całej osi mózgowo-rdzeniowej w zapobieganiu miejscowemu

i regionalnemu nawrotowi [42]. Jednakże niezależnie od efektywności takiego postępowania, związane jest ono z wystąpieniem poważnych późnych powikłań. Odsetek nawrotów w rdzeniu kręgowym wynoszący poniżej 10% przy pominięciu napromieniania całego OUN, nie uzasadnia rutynowego stosowania tego leczenia w zlokalizowanej postaci zarodczaka [41, 43, 44]. Francuskie Towarzystwo Onkologii Dziecięcej (SFOP) zainicjowało wieloośrodkowe badanie z zastąpieniem profilaktycznego napromieniania całej osi mózgowo-rdzeniowej przez chemioterapię i ograniczeniem napromieniania do miejscowego „*boostu*” w dawce 40 Gy w obszarze guza pierwotnego [45]. Wielu autorów rekomenduje częściowe napromienianie mózgu, na przykład guza pierwotnego z 2-4 cm marginesem [43, 44]. Jednakże istnieją również badania, w których przy zastosowaniu takiej opcji terapeutycznej stwierdzono wyższy odsetek nawrotów [45, 46]. Haas-Kogan przeanalizował teren napromieniania u 21 chorych z zarodczakami. Po napromienianiu całego układu komorowego nie stwierdził żadnej wznowy, jeden nawrót wystąpił w grupie 3 pacjentów leczonych tylko na obszar guza pierwotnego, ale ten chory otrzymał niską dawkę 11 Gy [40].

Niektórzy autorzy zalecają napromienianie całego układu komorowego z następowym podwyższeniem dawki w obszarze guza pierwotnego jako standard postępowania w śródczaszkowych zarodczakach bez cech rozsiewu [40, 46-48]. Dla pacjentów z obecnością cech rozsiewu w kanale kręgowym, napromienianie całego OUN nadal pozostaje postępowaniem z wyboru [48]. Dawka skuteczna w zapobieganiu nawrotowi mieści się w zakresie 40-50 Gy. W obszarze osi mózgowo-rdzeniowej dawki mieszczą się w zakresie 25-30 Gy [40, 41, 43, 48].

Niegierminalne guzy zarodkowe są bardziej radiooporne i związane ze znacznie gorszym rokowaniem. Po samodzielnym napromienianiu OUN uzyskiwano od 20 do 45% 5-letnich przeżyć. Leczenie tych pacjentów powinno być oparte na rozpoznaniu histologicznym. Dla chorych z guzami o dobrym rokowaniu (dojrzały potwórniak z elementami zarodczaka) operacja i radioterapia są leczeniem wystarczającym. Wielodyscyplinarne postępowanie u pacjentów o pośrednim rokowaniu obejmuje resekcję guza, radio- i chemioterapię. Wybór obszaru napromieniania jest przedmiotem licznych dyskusji [49]. Wysoki odsetek miejscowych nawrotów skłania do zastosowania bardziej agresywnego postępowania: intensywniejszej chemioterapii lub wyższych dawek napromieniania [49, 50]. Niektórzy autorzy skłaniają się do zastosowania napromieniania całego OUN u chorych o pośrednim lub złym rokowaniu, ponieważ u pacjentów, u których nie zastosowano tego leczenia obserwowano do 20% nawrotów w rdzeniu kręgowym [48].

Czaszkogardlak

Czaszkogardlak jest niezłośliwym histologicznie guzem wywodzącym się z kieszonki Rathkego, stanowi od 2 do 9% nowotworów mózgu u dzieci [1].

Celem leczenia dzieci z czaszkogardlakiem jest uzyskanie wyleczenia przy jak najniższym odsetku uszkodzeń

neurologicznych wywołanych postępowaniem terapeutycznym [2, 51-53]. Całkowita resekcja jest możliwa u 70-90% pacjentów, 60-80% z nich pozostaje po tym leczeniu bez cech progresji. Jednak w przypadku niecałkowitej resekcji do wznowy dochodzi u blisko 70% chorych. U dzieci z nawrotem czaszkogardlaka zastosowanie konformalnej lub stereotaktycznej, frakcjonowanej radioterapii przynosi bardzo dobre efekty zarówno pod względem wyleczenia miejscowego jak i powikłań po leczeniu. Potwórny zabieg operacyjny jest z kolei związany zarówno z niższym odsetkiem wyleczeń, jak i z poważniejszymi uszkodzeniami neurologicznymi [51, 52]. W opinii większości autorów radioterapia powinna być zastosowana bezpośrednio po nieradykalnej operacji lub po biopsji [51, 52]. Dawki stosowane w tym rozpoznaniu mieszczą się w zakresie 45-55 Gy. Pięcioletnie przeżycie wynosi ponad 80% [51, 52]. Dalszej poprawy wyników można oczekiwać po zastosowaniu dawek powyżej 55 Gy, stosując radioterapię stereotaktyczną dającą optymalne zaoszczędzenie tkanek prawidłowych [53].

W związku ze skutecznością radioterapii w leczeniu czaszkogardlaka u dzieci, prowadzone jest wiele badań nad jej wpływem na wzrost, rozwój intelektualny oraz umiejętność radzenia sobie w szkole i domu. Uszkodzenia endokrynologiczne bardzo często wywołane są obecnością guza lub leczeniem poprzedzającym napromienianie, w związku z tym radioterapia nie powinna być odraczana bądź wręcz eliminowana z obawy przed wywołaniem tych uszkodzeń [52].

W naszym ośrodku, w latach 1997-2001, przy użyciu technik konformalnych napromieniano 8 dzieci z rozpoznaniem czaszkogardlaka. Wszyscy pacjenci zostali skierowani z guzem nawrotowym, po wielu zabiegach operacyjnych. Po średnim czasie obserwacji 48 miesięcy, wszystkie dzieci żyją bez nawrotu (5) lub ze stabilizacją choroby (3). Nie zaobserwowaliśmy powikłań związanych z napromienianiem [8].

Istnieje zgodność, że ograniczony zabieg operacyjny w skojarzeniu z radioterapią powoduje mniejsze lub porównywalne uszkodzenia jak operacja radykalna. Nowoczesne metody planowania i techniki zastosowane w leczeniu skojarzonym stanowią korzystną opcję terapeutyczną dla większości pacjentów z czaszkogardlakiem.

Podsumowanie

Nowoczesne metody i techniki radioterapii, jak radioterapia konformalna i stereotaktyczna, zostały uznane jako optymalne w leczeniu szeregu nowotworów OUN u dzieci.

Dla pacjentów z gwiaździakami, podstawową metodą leczenia jest zabieg chirurgiczny. Radioterapia jest zalecana jako metoda z wyboru, w przypadkach nieoperacyjnych lub po częściowym zabiegu, z zastosowaniem dawki 54 Gy, frakcjonowanej konwencjonalnie. Objętość napromieniania powinna uwzględniać teren guza resztkowego z małym marginesem tkanki prawidłowej (0,5-1 cm).

Radioterapia stanowi konieczne uzupełnienie chirurgii w leczeniu pacjentów ze złośliwymi glejakami. Na-

leży objąć teren guza pierwotnego z marginesem 2 cm, podając dawkę 55-60 Gy.

Tylko niewielka grupa pacjentów z guzami pnia mózgu może być leczona chirurgicznie. Dla większości jednak (80%), z guzami naciekającymi most w sposób rozlany, radioterapia jest metodą z wyboru. Według obecnych zaleceń stosuje się radioterapię frakcjonowaną konwencjonalnie do dawki 54 Gy, na teren guza z 2 cm marginesem.

Napromienianie całej osi mózgowo-rdzeniowej stanowi podstawową składową skozarzonego leczenia w nowotworach typu *medulloblastoma* /PNET. Standardowe dawki na cały OUN wynoszą 35-36 Gy, z dodatkowym podwyższeniem dawki w terenie pierwotnego guza o 15-20 Gy. U pacjentów z grupy "niskiego" ryzyka stosowane jest napromienianie na teren osi mózgowo-rdzeniowej w dawkach zredukowanych 24-25 Gy.

W obecnych wskazaniach w leczeniu wyściółczaka, napromienianie powinno obejmować teren ograniczony do guza lub jego łoża z 1-2 cm marginesem w dawkach co najmniej 56 Gy. Napromienianie osi mózgowo-rdzeniowej powinno być zastosowane u pacjentów z cechami rozsiewu w kanale kręgowym.

U pacjentów z czaszko gardlakiem radioterapia powinna być włączana bezpośrednio po nieradykalnym zabiegu chirurgicznym. Zastosowanie trójwymiarowej radioterapii konformalnej lub frakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej, w dawkach 50-55 Gy, pozwala na osiągnięcie bardzo dobrych wyników, z niskim odsetkiem powikłań.

W leczeniu guzów zarodkowych (*germinoma*) OUN należy rozważyć możliwość wyleczenia i ewentualnych późniejszych powikłań. W leczeniu skozarżonym, napromienianiem miejscowym należy objąć cały układ komorowy. Dla małych dzieci chemioterapia z napromienianiem na teren ograniczony wydaje się być najlepszym rozwiązaniem.

Dr med. Marzanna Chojnacka

Zakład Teleradioterapii
Klinika Onkologii
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
00-973 Warszawa, ul. Wawelska 15
e.mail: marzanna.ch1@wp.pl

Piśmiennictwo

- Halperin E, Constine L, Tarbell N, Kun L. *Pediatric Radiation Oncology*. Third Edition. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 1999, s. 37-125.
- Skowrońska-Gardas A. Evaluation of radiotherapy for pediatric CNS tumors. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2003; 3: 491-500.
- Jalali R, Budrukkar A, Sarin R i wsp. High precision conformal radiotherapy employing conservative margins in childhood benign and low-grade brain tumours. *Radiother Oncol* 2005; 74: 37-44.
- Marcus KJ, Goumnerova L, Billett AL i wsp. Stereotactic radiotherapy for localized low-grade gliomas in children: final results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 374-9.
- Saran FH, Baumert BG, Khoo VS i wsp. Stereotactically guided conformal radiotherapy for progressive low-grade gliomas of childhood. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 43-51.
- Kortmann RD, Timmermann B, Taylor RE i wsp. Current and future strategies in radiotherapy of childhood low-grade glioma of the brain. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 585-97.
- Hodgson DC, Goumnerova LC, Loeffler JS i wsp. Radiosurgery in management of pediatric brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 929-35.
- Skowrońska-Gardas A, Chojnacka M, Pędziwiatr K. Conformal radiotherapy in children with low-grade brain tumours: treatment results and toxicity. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2005; 10: 135-40.
- Oppitz U, Maessen D, Zunterer H i wsp. 3-D recurrence-patterns of glioblastomas after CT-planned postoperative irradiation. *Radiother Oncol* 1999; 53: 53-7.
- Fallai C, Olmi P. Hyperfractionated and accelerated radiation therapy in central nervous system tumors (malignant gliomas, pediatric tumors and brain metastases). *Radiother Oncol* 1997; 43: 235-46.
- Pollack I, Boyett J, Finlay J. Chemotherapy for high-grade gliomas of childhood. *Child's Nerv Syst* 1999; 15: 529-44.
- Freeman CR, Farmer JP. Pediatric brain stem gliomas: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 265-71.
- Skowrońska-Gardas A. Hyperfractionated radiotherapy for brain-stem tumors in children. *Radiother Oncol* 1994; 33: 259-61.
- Freeman CR, Kepner J, Kun LE i wsp. A detrimental effect of a combined chemotherapy – radiotherapy approach in children with diffuse intrinsic brain stem gliomas? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 561-564.
- Mandell L, Kadota R, Freeman C i wsp. There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brain stem tumors: results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 959-64.
- Allen J, Siffert J, Donahue B i wsp. A phase I/II study of carboplatin compiled with hyperfractionated radiotherapy for brainstem gliomas. *Cancer* 1999; 86: 1064-1068.
- Skowrońska-Gardas A, Pędziwiatr K, Chojnacka M. Evaluation of quality of life in long-term survivors of paediatric brain stem tumors, treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2004; 70: 269-273.
- Kortmann R, Kühl J, Timmermann P i wsp. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the german prospective randomized trial HIT 91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 269-79.
- Ris D, Packer R, Goldwein J i wsp. Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3470-6.
- Packer R, Goldwein J, Nicholson H i wsp. Treatment of children with medulloblastoma with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2127-36.
- Taylor RE. United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) Radiotherapy and Brain Tumour Groups: Medulloblastoma/PNET and craniospinal radiotherapy (CSRT): report of a workshop held in Leeds, 30 June 1999. *Clin Oncol* 2001; 13: 58-64.
- Freeman C, Taylor R, Kortmann RD i wsp. Radiotherapy for medulloblastoma in children: a prospective on current international clinical research efforts. *Med Ped Oncol* 2002; 39: 99-108.
- Chojnacka M, Skowrońska-Gardas A. Medulloblastoma in childhood: impact of radiation technique upon the outcome of treatment. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 155-160.
- Halperin E. Impact of radiation technique upon the outcome of treatment for medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 233-239.
- Miralbell R, Bleher A, Huegenin P i wsp. Pediatric medulloblastoma: radiation treatment technique and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 523-529.
- Scharf C, Paulino A, Goldberg K. Determination of the inferior border of the thecal sac using magnetic resonance imaging: implications on radiation therapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 621-624.
- Wolden SL, Dunkel IJ, Souweidane MM i wsp. Patterns of failure using a conformal radiation therapy tumor bed boost for medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3079-83.
- Mc Laughlin M, Marcus R, Buatti J i wsp. Ependymoma: results, prognostic factors and treatment recommendation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 845-50.
- Timmermann B, Kortmann R, Kühl J i wsp. Combined postoperative irradiation and chemotherapy for anaplastic ependymomas in childhood: results on the German prospective trials HIT 88/89 and HIT 91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 287-95.

30. Healey EA, Braners PD, Kupley WJ i wsp. The prognostic significance of postoperative residual tumor in ependymoma. *Neurosurgery* 1991; 28: 666-72.
31. Massimino M, Gandola L, Giangaspero F i wsp. Hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for childhood ependymoma: final results of the first prospective AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia-Oncologia Pediatrica) study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1336-45.
32. Merchant TE, Jenkins JJ, Burger PC i wsp. Influence of tumor grade on time to progression after irradiation for localized ependymoma in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 52-7.
33. Robertson PL, Zeltzer PM, Boyett JM i wsp. Prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group. *J Neurosurg* 1998; 88: 695-703.
34. Carrie C, Mottolese C, Bouffet E i wsp. Non-metastatic childhood ependymoma. *Radiother Oncol* 1995; 36: 101-6.
35. Rousseau P, Habrand J, Sarrazin D i wsp. Treatment of intracranial ependymomas of children: review of a 15-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 381-6.
36. Paulino AC. The local field in infratentorial ependymoma: does the entire posterior fossa need to be treated? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 757-61.
37. Merchant TE, Haida T, Wang MH i wsp. Anaplastic ependymoma: treatment of pediatric patients with or without craniospinal radiation therapy. *J Neurosurg* 1997; 86: 943-9.
38. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP i wsp. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than 3 years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328: 1725-31.
39. Merchant TE, Mulhern RK, Krasin MJ i wsp. Preliminary results from a phase II trial of conformal radiation therapy and evaluation of radiation-related CNS effects for pediatric patients with localized ependymoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3156-62.
40. Haas-Kogan DA, Missett BT, Wara WM i wsp. Radiation therapy for intracranial germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 511-8.
41. Ogawa K, Shikama N, Toita T i wsp. Long-term results of radiotherapy for intracranial germinoma: a multi-institutional retrospective review of 126 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 705-13.
42. Maity A, Shu G, Janss A i wsp. Craniospinal radiation in the treatment of biopsy-proven intracranial germinomas: twenty-five years' experience in a single center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1165-70.
43. Shibamoto Y, Abe M., Yamashita J i wsp. Treatment results of intracranial germinoma as a function of the irradiated volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 285-90.
44. Dattoli MJ, Newall J. Radiation therapy for intracranial germinoma: the case for limited volume treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 429-33.
45. Bouffet E, Baranzelli M, Patte C i wsp. Combined treatment modality for intracranial germinomas: results of a multicentre SFOP experience. *Br J Cancer* 1999; 79: 1199-204.
46. Shirato H, Aoyama H, Ikeda J i wsp. Impact of margin for target volume in low-dose involved field radiotherapy after induction chemotherapy for intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 214-7.
47. Alapetite C, Ricardi U, Saran F i wsp. Whole ventricular irradiation in combination with chemotherapy in intracranial germinoma: the consensus of the SIOP CNS CGT study group. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 248.
48. Shirato H, Nishio M, Sawamura Y i wsp. Analysis of long term treatment of intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 511-15.
49. Ogawa K, Toita T, Nakamura K i wsp. Treatment and prognosis of patients with intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumors. *Cancer* 2003; 98: 369-76.
50. Kellie SJ, Boyce H, Dunkel IJ i wsp. Primary chemotherapy for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: results of the Second International CNS Germ Cell Study Group Protocol. *J Clin Oncol* 2004; 22: 846-53.
51. Kalapurakel JA, Goldman S, Hsieh YC i wsp. Clinical outcome in children with recurrent craniopharyngioma after primary surgery. *Cancer J* 2000; 6: 388-93.
52. Merchant TE, Kiehna EN, Sanford RA i wsp. Craniopharyngioma: The St. Jude Children's Research Hospital experience 1984-2001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 533-42.
53. Habrand JL, Ganry O, Couanet D i wsp. The role of radiation therapy in the management of craniopharyngioma: a 25-year experience and review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 255-63.

Otrzymano: 17 stycznia 2006 r.

Przyjęto do druku: 20 lutego 2006 r.