

## КРАНИОСПИНАЛНА РАДИОТЕРАПИЈА У КОМБИНОВАНОМ ЛЕЧЕЊУ МЕДУЛОБЛАСТОМА ДЕЦЕ И ОМЛАДИНЕ

Ивана ГОЛУБИЧИЋ, Јелена БОКУН, Марина НИКИТОВИЋ,  
Јасмина МЛАДЕНОВИЋ, Милан САРИЋ, Зоран БЕКИЋ

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Наша студија имала је за циљ евалуацију резултата лечења комбинованом терапијом (хирургија, постоперативна краниоспинална зрачна терапија са хемиотерапијом или без ње) и процене фактора прогнозе, у које спадају: врста хируршког захвата, инфилтрација можданог стабла, степен проширености болести, постоперативни менингитис, присуство шанга, узраст, пол и временски интервал између оперативног лечења и започињања радиотерапије. У периоду од 1986. до 1996. године лечено је 78 пацијената комбинованим терапијским приступом, а 72 пацијента су била доступна за процену. Критеријуми за укључивање у студију су били следећи: хистопатолошки потврђена дијагноза, узраст до 22 године и претходно одсуство малигних болести. У постоперативном периоду пацијенти су имали начињену компјутеризовану томографију ендокранијума (СТ), мијелографију и цитолошки преглед ликвора на малигне ћелије. На основу добијених података користили смо оперативну класификацију по Харисиадис-Чангу (*Harisadhis-Chang*) и Џенкинову (*Jenkin*) класификацију према прогнозним параметрима. Код свих пацијената спроведено је хируршко лечење и краниоспинална зрачна терапија, а адјувантна хемиотерапија спроведена је код 63 пацијента. Стопе преживљавања рађене су Каплан-Мајеровом (*Kaplan-Meier*) методом, а статистичке разлике преживљавања лог-ранк и Вилкоксон (*Wilcoxon*) тестом. Током периода праћења од једне године до 12 година (просечно три године) двогодишње и петогодишње укупно преживљавање и преживљавање без знакова болести износило је 66% и 51 %, односно 53% и 47%. Дијагностиковали смо 32 рецидива. У односу на анализирани факторе прогнозе, значајно боље преживљавање је било код пацијената код којих је учињена тотална или суптотална екстирпација тумора, код којих није било инфилтрисано мождано стабло или кичмена мождина и који нису имали менингитис у постоперативном периоду. Млађи узраст деце има значајно лошије преживљавање у односу на млађе адулте. Пацијенти код којих је радиотерапија започела у периоду од два месеца после хируршког лечења имали су боље преживљавање, мада није добијена статистички сигнификантна разлика због малог броја пацијената са одложеном радиотерапијом. Група код које је спроведена адјувантна хемиотерапија имала је боље преживљавање, али није потврђена статистичка значајност. На основу ових чињеница потребно је дефинисати групе стандардног и високог ризика. Хирургија и радиотерапија имају јасно дефинисано место у оквиру комбинованог лечења. Неопходна су даља истраживања антинеопластичне терапије у комбинованом приступу, посебно за групу високог ризика.

*Кључне речи:* медулобластом, фактори прогнозе, хирургија, краниоспинална радиотерапија.

### УВОД

Увођењем постоперативне краниоспиналне радиотерапије, као и побољшањем хируршких техника у лечењу медулобластома (МБ) значајно су побољшани резултати лечења. Међутим, и даље око половина лечених болесника има негативан исход, најчешће због локалног рецидива или дисеминације унутар централног нервног система (ЦНС), што указује на неопходност даљих истраживања фактора прогнозе, као и додатних модалитета антинеопластичне терапије [1, 2]. Сходно томе, мултицентрични рандомизовани истраживачки пројекти под руководством Међународног друштва за децу онкологију (*International Society of Pediatric Oncology – SIOP*) у Европи и Групе за изучавање рака код деце (*Children’s Cancer Study Group – CCSG*) у Сједињеним Америчким Државама дају смернице за даља истраживања у правцу дефинисања фактора прогнозе у циљу одређивања групе пацијената са „високим ризиком” (неповољним прогнозним параметрима) и групе са „стандардним ризиком” (повољним прогнозним параметрима) [3, 4]. Прецизним дефинисањем група стварају се услови за даље унапређење терапијских модалитета, а тиме и резултата лечења. С обзиром на то да разво-

јем дијагностичких процедура, као и терапијских модалитета долази до побољшања резултата лечења деце са МБ, савремена истраживања посебан значај придају квалитету живота лечене деце и терапијским секвелама [4–6].

### ЦИЉ РАДА

Наша студија је имала за циљ евалуацију резултата лечења комбинованом терапијом (хирургија, постоперативна краниоспинална зрачна терапија са хемиотерапијом или без ње) и процене фактора прогнозе (врста хируршког захвата, инфилтрација можданог стабла, степен проширености болести, постоперативни менингитис, присуство шанга, узраст, пол и временски интервал између оперативног лечења и започињања радиотерапије).

### МЕТОД РАДА

У периоду од 1986. до 1996. године у Институту за онкологију и радиологију Србије лечено је 78 пацијената са МБ узраста од једне до 22 године (просечно 8,6 годи-

ТАБЕЛА 1. Карактеристике испитиване групе.

TABLE 1. Patients' characteristics.

Број пацијената No of patients	78
Мушки/женски пол Male/Female (ratio)	51/27 (1.89:1)
Медијана, узраст (године) Median age (years, range)	8.6 (1-22)
* Стадијуми * Stage	
T1	0 (0%)
T2	24 (30.8%)
T3a	33 (42.3%)
T3b	18 (23%)
T4	3 (3.9%)
Mx	15 (19.2%)
M0	41 (52.6%)
M1	16 (20.5%)
M2	0 (0%)
M3	6 (7.7%)
M4	0 (0%)
Мијелографија Myelography	
Да Yes	40 (51.3%)
Не No	38 (48.7%)
Позитивна Positive	6 (7.7%)
Негативна Negative	34 (92.3%)
**CSF цитологија **CSF cytology	
Да Yes	61 (78.2%)
Не No	17 (21.8%)
Позитивна Positive	20 (25.6%)
Негативна Negative	41 (74.4%)
Менингитис Meningitis	
Да Yes	5 (6.4%)
Не No	73 (93.6%)
Шант Shunt	
***VP	12 (15.4%)
****VA	23 (29.5%)

\* Харисиадис-Ченг класификација; \*\* цереброспинална течност; \*\*\* вентрикулоперитонеални; \*\*\*\* вентрикулоатријални

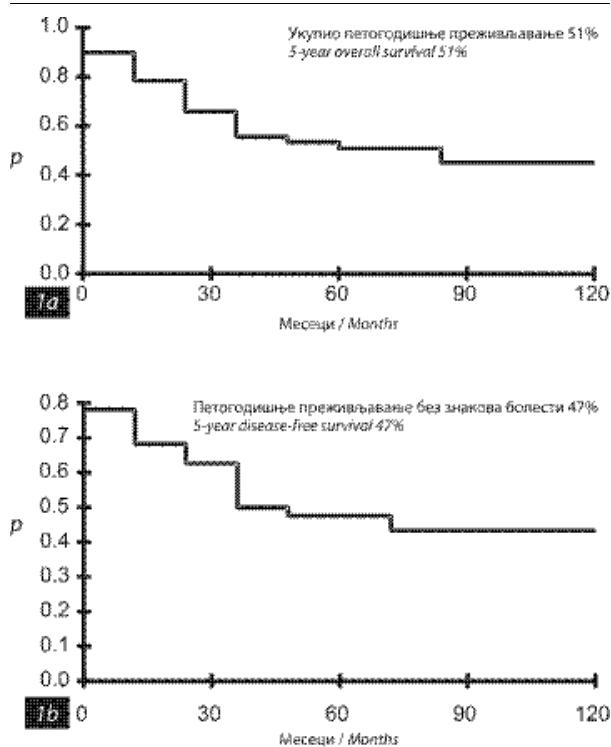
\* Harisiadis-Chang classification; \*\* Cerebrospinal fluid; \*\*\* ventriculoperitoneal; \*\*\*\* ventriculoatrial

на) постоперативном карниоспиналном радиотерапијом. Даља процена је урађена у 72 пацијента. Највећи број пацијената оперисан је у Институту за неурохирургију Клиничког центра Србије. Критеријуми за укључивање у студију били су: хистопатолошки потврђена дијагноза, узраст до 22 године и претходно одсуство малигнух болести. Карактеристике групе приказане су у табели 1. Код свих пацијената лечење је започето оперативним третманом. Тотална екстирпација тумора учињена је код 29 пацијената (37,2%), суптотална екстирпација код осам (10,3%), а максимална редукција код 41 болесника (52,5%). У оквиру постоператив-

не процене рађен је *CT* ендокранијума, мијелографија и цитолошки преглед ликвора на малигне ћелије. На основу свих добијених података користили смо оперативну класификацију по Харисиадис-Чангу (*Harisiadis-Chang*) и Џенкинову (*Jenkin*) класификацију према прогнозним параметрима. Код 72 од 78 пацијената спроведена је постоперативна краниоспинална зрачна терапија. У зависности од величине тумора, карактера хируршке интервенције и узраста болесника, краниоспинална радиотерапија је планирана са туморском дозом од 30 до 40 Gy X фотонима енергије 10 MeV. Први циклус краниоспиналне технике је апликован на предео кранијума и проксималне цервикалне кичме до четвртог цервикалног пршљена из два супротна паралелна поља, а преостали део вертебралног канала до другог сакралног пршљена је зрачен из једног/два директна поља такође X фотонима. Процена дубинске дозе за директно вертебрално поље је обрачунавана на нивоу предње ивице седмог цервикалног пршљена и петог лумбалног пршљена. У другом акту краниоспиналне технике зрачен је из два супротна паралелна поља предео задње лобањске јаме (*boost*) дозом од 15 до 20 Gy. Радиотерапија је започета 13-285 дана (просечно 36 дана) после хируршког третмана. Само 13 пацијената је започело зрачни третман у периоду дужем од 60 дана после хирургије. Адјувантна хемиотерапија је спроведена код 63 болесника (80,7%). Највећи број болесника (46; 73%) лечен је по протоколу *SIOPI (Vincristine, CCNU)*. Стопе преживљавања рађене су Каплан-Мајеровом (*Kaplan-Meier*) методом, а статистичке разлике преживљавања лог-ранк и Вилкоксон (*Wilcoxon*) тестом.

## РЕЗУЛТАТИ

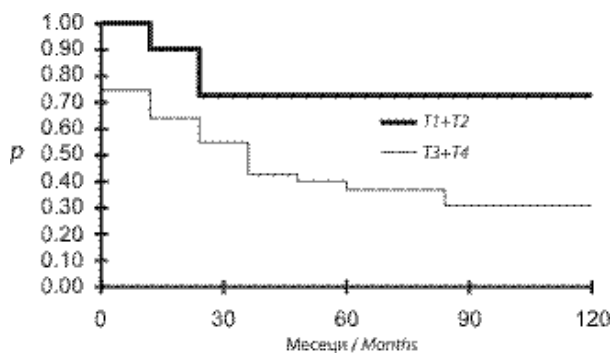
За нашу испитивану групу током периода посматрања од једне године до 12 година (просечно три године) двогодишње и петогодишње укупно преживљавање износило је 66% и 51%, а преживљавање без знакова болести 53% и 47%. Вероватноћа десетогодишњег укупног преживљавања износила је 45%, а преживљавања без знакова болести 43% (Графикони 1a и 1b). Дијагностиковали смо 32 рецидива. Анализирајући факторе прогнозе, приметили смо да је значајно боље преживљавање код пацијената где мождано стабло није било инфилтрирано тумором ( $p=0,0023$ ) (Графикон 2). Пацијенти са позитивним мијелографским налазом имали су значајно лошије преживљавање у односу на групу са негативном мијелографијом ( $p=0,0116$ ). Од 40 болесника код шест је утврђена позитивна мијелографија и ниједан од лечених није преживео две године. Код 61 болесника је од две до четири недеље после операције рађен цитолошки преглед ликвора на малигне ћелије. Налаз је био позитиван код 20 болесника, показујући малигне ћелије у групама или појединачно. Није потврђена статистичка значајност у односу на присуство малигнух ћелија у цереброспиналној течности (CSF) ( $p=0,8207$ ) нити у односу на присуство, нити на тип система за



ГРАФИКОН 1. Вероватноћа петогодишњег и десетогодишњег укупног преживљавања (1a) и преживљавања без знакова болести (1b).

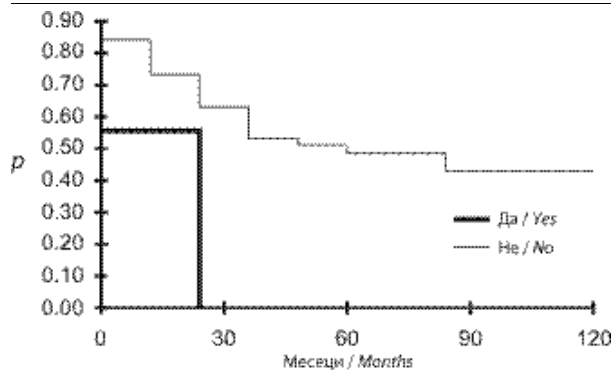
GRAPH 1. Five and ten years overall survival (1a) and five and ten years disease free survival (1b).

деривацију ликвора (вентрикулоатријални или вентрикулоперитонеални шант) ( $p=0,5307$  и  $p=0,7119$ ). Сигнификантно лошије преживљавање је код пацијената са менингитисом у постоперативном периоду, односно ниједан пацијент није живео дуже од две године ( $p=0,0134$ ) (Графикон 3). Деца узраста до три године имала су значајно лошије преживљавање у односу на групу деце старије од 16 година ( $p=0,0473$ ). Иако постоји виша стопа преживљавања деце женског пола у односу на мушки пол, није добијена статистички значајна разлика ( $p=0,2386$ ).



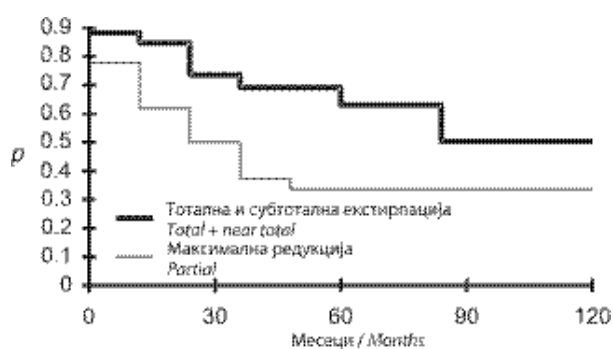
ГРАФИКОН 2. Вероватноћа петогодишњег и десетогодишњег укупног преживљавања у односу на Харисиадис-Чанг класификацију.

GRAPH 2. Five and ten years overall survival according to Harisadis - Chang classification.



ГРАФИКОН 3. Вероватноћа укупног преживљавања у односу на менингитис.

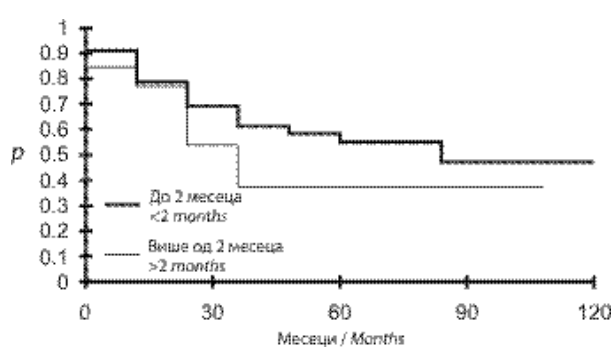
GRAPH 3. Overall survival according to meningitis.



ГРАФИКОН 4. Вероватноћа петогодишњег и десетогодишњег укупног преживљавања у односу на врсту операције.

GRAPH 4. Five and ten years overall survival according to the extent of tumor removal.

Анализирајући резултате лечења, сигнификантно боље преживљавање је код пацијената код којих је учињена тотална или суптотална екстирпација тумора ( $p=0,0022$ ) (Графикон 4). Пацијенти код којих је зрачна терапија започета у периоду два месеца после хируршког лечења имали су боље преживљавање посебно у првих пет година, да би се у каснијем периоду посматрања оно смањивало, тако да није добијена статистички значајна разлика ( $p=0,02231$ ) (Графи-



ГРАФИКОН 5. Вероватноћа петогодишњег и десетогодишњег укупног преживљавања.

GRAPH 5. Five and ten years overall survival according to start radiotherapy after surgery.

кон 5). Такође се мора узети у обзир да је одложено радиотерапију имао мали број болесника (18%). Пацијенти код којих је спроведена адјувантна хемиотерапија имали су боље преживљавање, али није добијена статистички значајна разлика ( $p=0,1113$ ).

## ДИСКУСИЈА

Резултати лечења објављени од шездесетих година 20. века до данас показују напредак педијатријске неуроонкологије. Истраживање спроведено у Великој Британији у периоду од 1962. до 1970. године у које је био укључен 491 пацијент узраста до 15 година са дијагнозом медулобластома доноси податак о петогодишњем укупном преживљавању од 18%, да би следећа студија, спроведена у периоду од 1971. до 1974. године, у коју је било укључено 214 пацијената, дала податак о петогодишњем укупном преживљавању од 27%, док следећа, спроведена на 154 болесника, објављује петогодишње укупно преживљавање од 38% [1]. У савременим серијама петогодишње укупно преживљавање показује пораст и износи 40-55% [1, 7]. *Academic Medical Center* и *The Netherlands Center Institute* објављују податке студије у коју је било укључено 80 пацијената у периоду од 1972. до 1994. године, и то петогодишње укупно преживљавање (OS) и преживљавање без знакова болести (DFS) 66 %, односно 64% [8]. Истраживање *International Society of Paediatric Oncology (SIOP)* у Европи у периоду од 1975. до 1979. године које је обухватило 286 пацијената из 15 земаља као резултат износи петогодишњи DFS од 48%, а у истом периоду истраживање спроведено у САД под руководством *Children's Cancer Study Group (CCSG)*, у сарадњи са *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)*, у коју је било укључено 234 испитаника, износи петогодишњи DFS од 57% [9]. *SIOP II* истраживање, које је обухватило 364 пацијента, отворено 1986. године у сарадњи са *German Society of Pediatric Oncology (GPO)*, даје податак о петогодишњем DFS од 58,9% [3]. У нашој групи укупно петогодишње преживљавање износи 51%, а петогодишње преживљавање без знакова болести 47%.

Користећи оперативну класификацију по Харисиадис-Ченгу, *SIOP* у свом првом истраживању објављује петогодишње преживљавање без знакова болести од 64% за стадијуме Т 1 и Т 2 у групи од 113 пацијената, у односу на 38% за стадијуме Т 3 и Т 4 групе од 163 пацијента [1, 3]. Канадска група износи податке о петогодишњем преживљавању без знакова болести за групе Т 1 и Т 2 од 69% и Т 3а и Т 3б од 30% [10]. Готово исте резултате објављују Џенкин и сарадници: за Т 1 и Т 2 87%, а за Т 3а и Т 3б 45% [11]. Наши резултати одговарају објављеним резултатима.

Харисиадис-Ченг инфилтрацију можданог стабла класификују као Т 3б [12]. Истраживачки пројекат *SIOP I* као један од прогностичких параметара наводи захваћеност можданог стабла, да би већ у следећем пројекту *SIOP II* један од критеријума за поделу пацијената у групе „ниског”, односно „високог” ризика

било одсуство, односно присуство туморске масе у можданом стаблу. *UKCCSG/SIOP PNET STUDY III*, према истом критеријуму, пацијенте дели на нискоризичне и високоризичне [1, 9, 13]. Олденбургер (*Oldenburger*) и сарадници [8] изnose податке о инфилтрацији можданог стабла код 29 од 80 пацијената, а Олбрајт (*Albright*) и сарадници [14] код 38% у групи од 141 испитаног пацијента. Наши резултати потврђују да постоји високо статистички значајна разлика у преживљавању у корист пацијената код којих можданог стабло није инфилтрисано тумором.

Лептоменингелна дисеминација је неповољан прогностички параметар у подели на групе ниског, односно високог ризика. Мијелографија се сматра општеприхваћеном дијагностичком процедуром, док се цитолошки преглед ликвора на малигне ћелије не може користити као поуздана дијагностика лептоменингелне дисеминације. *UKCCSG/SIOP PNET STUDY III* као обавезну процедуру укључивања у студију наводи постоперативну мијелографију с обзиром на то да је у серији од 364 пацијента истраживачког пројекта *SIOP II* мијелографија учињена код 140, а позитиван налаз био присутан код 15 пацијената (10%) [13]. Треба истаћи да је у истој студији највећи број пацијената са лептоменингелном дисеминацијом био асимптоматски. Џенкин и сарадници [11] приказују да је у групи од 72 пацијента мијелографија начињена код 15, а позитиван налаз био присутан код два пацијента (13%). О'Рајли (*O'Reilly*) и сарадници [15] у групи од 47 пацијената позитивну мијелографију дијагностикују код девет болесника (19%). Харисиадис и Ченг у посматраној групи од 58 испитаника наводе податак да је 15 имало спиналну дисеминацију и указују на њихово значајно лошије преживљавање [12]. Група из Канаде објављује да је петогодишње преживљавање без знакова болести 0% за пацијенте са лептоменингелном дисеминацијом [10]. Резултати наше студије одговарају објављеним резултатима у литератури.

Менингитис у постоперативном периоду је још један неповољан фактор прогнозе [10]. Исто је потврђено у нашој студији. Мора се нагласити да менингитис у постоперативном периоду значајно одлаже спровођење краниоспиналне зрачне терапије, а резултат је лошије преживљавање [11].

С обзиром на то да је хирургија основни терапијски модалитет, степен редукције туморске масе је од изузетног значаја за прогнозу. Већ истраживачки пројекат *SIOP I* као прогностички значајан фактор наводи карактер хируршког захвата [1]. Следећи пројекти као основни прогностички параметар у дефинисању група са ниским, односно високим ризиком наводе карактер хирургије. Групе ниског ризика припадају пацијенти код којих је учињена тотална или суптотална екстирпација тумора, а групе високог ризика пацијенти код којих је учињена редукција туморске масе [9, 13]. Џенкин и сарадници објављују да је у групи од 72 пацијента тотална екстирпација учињена код 28 (39 %), суптотална екстирпација код 22 (31%), а парцијална ресекција или биопсија код 24 (31%) пацијента [11]. Група из Канаде у групи од 108

пацијената наводи да је тотална екстирпација учињена код 38 болесника (35%). Постоји значајна разлика у преживљавању према врсти оперативног захвата, тако да је петогодишње преживљавање без знакова болести за групу са тоталном екстирпацијом 81%, за групу са суптоталном екстирпацијом 47%, за групу са парцијалном ресекцијом 42%, а за групу са биопсијом 33% [10]. Харисиадис и Ченг у групи од 59 пацијената објављују петогодишње укупно преживљавање од 25% за групу код које је учињена парцијална ресекција или биопсија, а 44% за групу код које је учињена тотална или суптотална екстирпација тумора [12]. У нашој групи значајно је боље преживљавање пацијената код којих је учињена тотална или суптотална екстирпација тумора у односу на групу код које је учињена парцијална ресекција, што је у складу са подацима из литературе.

Један од закључака истраживања *SIOP II* јесте да је спроведена радиотерапија редукованим дозама удружена са лошијим исходом посебно због одлагања радиотерапије спровођењем прерадијационе хемиотерапије, те се стога јавља интересовање за истраживање временског интервала између оперативног и зрачног третмана [1]. *UKCCSG/SIOP PNET STUDY III* као прогнозни параметар укључује време протекло од операције до почетка радиотерапије [13]. Пловман (*Plowman*) и сарадници [7, 16] сматрају да дуже одлагање краниоспиналне зрачне терапије даје врло често рецидиве, као и да одлагање радиотерапије, због примене хемиотерапије или других разлога, компромитује лечење. Група аутора из Мисурија слаже се у оцени да се приликом примене постоперативне хемиотерапије мора избећи одлагање радиотерапијског третмана [17]. Олденбургер и сарадници објављују да је значајан фактор прогнозе временски интервал између оперативног и зрачног третмана, а као гранични период узимају интервал од два месеца. У групи од 80 пацијената временски интервал краћи од два месеца био је код 56 пацијената, а код 24 дужи. Петогодишње укупно преживљавање за прву групу износило је 75%, а за другу 46% [8]. У нашој студији, иако постоји боље преживљавање пацијената код којих је зрачна терапија започета у периоду краћем од два месеца по спроведеном оперативном лечењу, није добијена статистички значајна разлика вероватно због малог броја пацијената код којих је зрачни третман започет у периоду дужем од два месеца по спроведеном оперативном лечењу.

#### ЗАКЉУЧАК

Наши резултати потврђују потребу поделе деце и омладине са медулобластомом задње лобањске јаме, у зависности од фактора прогнозе, на групу високог и групу стандардног ризика. Ова подела требало би да буде основа за дизајнирање конвенционалне терапије (хирургија и постоперативна радиотерапија) у групи

болесника стандардног ризика. За групу болесника високог ризика неопходна је интензивнија терапија, те би будући истраживачки рад требало да буде усмерен у правцу дефинисања нових терапијских модалитета (ефективне хемиотерапије, генске терапије, јединица активних у анти-ангиогенези тумора итд.).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bloom GJH. Tumors of the Central Nervous System. In: Voute AP, Barret A, Bloom GJH (eds.): *Cancer in Children* (second ed.). Springer-Verlag, Berlin, 1986; 197-222.
2. Heideman LR, Packer JR, Albright AL, Freeman RC, Rorke BL. Tumors of the Central Nervous System. In: Pizzo A, Poplack GD, (eds.): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1989; 505-553.
3. Bailey CC, Gneow A, Wellek S, Jones M. et al. Prospective Randomised Trial of Chemotherapy Given Before Radiotherapy in Childhood Medulloblastoma. *International Society of Pediatric Oncology (SIOP) and the (German Society of Pediatric Oncology (GPO): SIOP II. Medical and Pediatric Oncology 1995; 25(3): 166-178.*
4. Lanzkowsky PH. Central Nervous System Malignancies. In: Lanzkowsky Ph: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* (sec.ed.). Churchill Livingstone, New York, 1995; 397-417.
5. Cohen HB, Packer JR. Tumors of the Central Nervous System. In: D'Angio G, Sinniah D, Meadows TA (eds.): *Practical Pediatric Oncology, The practice of the Cancer Center, The Children's Hospital Philadelphia*. Edward Arnold; a division of Hodder and Stoughton, London, 1992; 278-290.
6. Golubičić I. Late treatment – related morbidity of radiotherapy in children and adolescents treated for brain tumors. PhD Thesis, Medical Faculty, University of Belgrade, 1991.
7. Plowman PN. Tumors of the Central Nervous System. In: Plowman PN, Pinkerton CR (eds.): *Pediatric Oncology Clinical Practice and Controversies*. Chapman and Hall Medical, London, 1992; 240-268.
8. Oldenburger F, Burgers JMV, De Kraker J, Gonzales D et al. Medulloblastoma in children: The Amsterdam Experience. *The European Journal of Cancer The European Cancer Conference (Meeting Abstract) 1995; 31A(5):A 270.*
9. SIOP/GPO. SIOP II Trial of „sandwich” chemotherapy for the treatment of medulloblastoma in children, Draft protocol, 1986.
10. Danjoux E C, Jenkin D, McLaughlin J, Grimard L et al. Childhood Medulloblastoma in Ontario, 1977-1978: Population-based Results. *Medical and Pediatric Oncology 1996; 26(1): 1-9.*
11. Jenkin D, Goddard K, Armstrong D, Becker L (eds.). Posterior fossa medulloblastoma in childhood: Treatment results and proposal for a new staging system. *IJ Radiation Oncology-Biology-Physics 1990; 19(2): 265-274.*
12. Harisiadis L, Chang HC. Medulloblastoma in children: A correlation between staging and results of treatment. *Radiation Oncology-Biology-Physics 1977; 2(9):833-841.*
13. Medulloblastoma Trial Committee. *UKCCSG/SIOP: PNET STUDY III, Draft Protocol, 1990.*
14. Albright A L, Wisoff J H, Zeltzer P M, Deutsch M et al. Current neurosurgical treatment of medulloblastoma in children. A report from the Children's Cancer Study Group. *Pediatr Neurosci 1989; 15(6): 276-82.*
15. O'Reilly G, Hayward R D, Harkness W F. Myelography in the assessment of children with medulloblastoma. *Br. J. Neurosurg 1993; 7(2): 183-188.*
16. Attard-Montaldo S, Plowman N, Breatnach F, Saha V, Eden O B. Is there a danger in delaying radiotherapy in childhood medulloblastoma. *Br. J. Radiol. 1993; 66(789):807-813.*
17. Mosijczuk A D, Nigro M A, Thomas P R, Burger P C (eds). Preradiation chemotherapy in advanced medulloblastoma. A Pediatric Oncology Group pilot study. *Cancer 1993; 72(9): 2755-2762.*

## POSTOPERATIVE CRANIOSPINAL RADIOTHERAPY OF MEDULLOBLASTOMA IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS

Ivana GOLUBIČIĆ, Jelena BOKUN, Marina NIKITOVIĆ, Jasmina MLADENOVIĆ, Milan SARIĆ, Zoran BEKIĆ

Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade

### PURPOSE

The aim of this study was: 1. to evaluate treatment results of combined therapy (surgery, postoperative craniospinal radiotherapy with or without chemotherapy) and 2. to assess factors affecting prognosis (extent of tumor removal, involvement of the brain stem, extent of disease, postoperative meningitis, shunt placement, age, sex and time interval from surgery to start of postoperative radiotherapy).

### PATIENTS AND METHODS

During the period 1986-1996, 78 patients with medulloblastoma, aged 1-22 years (median 8.6 years), were treated with combined modality therapy and 72 of them were evaluable for the study endpoints. Entry criteria were histologically proven diagnosis, age under 22 years, and no history of previous malignant disease. The main characteristics of the group are shown in Table 1. Twenty-nine patients (37.2%) have total, 8 (10.3%) near total and 41 (52.5%) partial removal. Seventy-two of 78 patients were treated with curative intent and received postoperative craniospinal irradiation. Radiotherapy started 13-285 days after surgery (median 36 days). Only 13 patients started radiotherapy after 60 days following surgery. Adjuvant chemotherapy was applied in 63 (80.7%) patients. The majority of them (46; 73%) received chemotherapy with CCNU and Vincristine. The survival rates were calculated with the Kaplan-Meier method and the differences in survival were analyzed using the Wilcoxon test and log-rank test.

### RESULTS

The follow-up period ranged from 1-12 years (median 3 years). Five-year overall survival (OS) was 51% and disease-free survival (DFS) 47% (Graph 1). During follow-up 32 relapses occurred. Patients having no brain stem infiltration had significantly better survival ( $p=0.0023$ ) (Graph 2). Patients with positive myelographic findings had significantly poorer survival compared to those with negative myelographic findings ( $p=0.0116$ ). Significantly poorer survival was

found in patients with meningitis developing in the postoperative period, with no patient living longer than two years ( $p=0.0134$ ) (Graph 3). By analysis of OS and DFS in relation to presence of the malignant cells in liquor, statistically significant difference, i. e. positive CSF cytology was not obtained, which was of statistical importance for survival ( $p=0.8207$ ). Neither shunt placement nor shunt type showed any impact on survival ( $p=0.5307$  and  $0.7119$ , respectively). Children younger than three years had significantly poorer survival compared to those older than 16 years ( $p=0.0473$ ). Although there was a better survival rate in females than in males this was not statistically significant ( $p=0.2386$ ). The analysis results of treatment showed that significantly better survival occurred in patients in whom total or subtotal tumor removal was possible ( $p=0.0022$ ) (Graph 4). Patients who started radiotherapy within two months after surgery have better survival, but again this was not statistically significant, probably due to the small number of patients receiving delayed radiotherapy ( $p=0.2231$ ) (Graph 5).

### CONCLUSION

Based on these factors standard and high risk group could be defined. Combined chemotherapy should be investigated particularly for high risk subgroup. Future research should be done to define new therapeutic modalities (gene therapy, compounds active in tumor antiangiogenesis etc).

*Key words:* medulloblastoma, prognostic factors, craniospinal radiotherapy, surgery.

Ivana GOLUBIČIĆ  
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije  
Pasterova 14, 11000 Beograd  
Tel: 011 361 4660; lokal 137  
Faks: 011 685 300