

Analiza wyników i powikłań pooperacyjnej radioterapii u dzieci z rozpoznaniem wyściółczaka mózgu

Katarzyna Pędziwiatr, Anna Skowrońska-Gardas

Cel. Celem pracy jest analiza skuteczności radioterapii zastosowanej w ramach skojarzonego leczenia dzieci z rozpoznaniem wyściółczaków mózgu, jak również ocena czynników rokowniczych, niepowodzeń leczenia i późnych powikłań po leczeniu.

Materiał i metody. Przeprowadzono retrospektywną analizę wyników leczenia 115 dzieci z rozpoznaniem wyściółczaka mózgu, napromienianych pooperacyjnie w Zakładzie Radioterapii CO-I przy ul. Wawelskiej w Warszawie w latach 1984–2005. W tym okresie zmieniły się zasady wyznaczania obszaru napromieniania (od elektrywnego napromieniania całej osi mózgowo-rdzeniowej do napromieniania ograniczonego do łoży po guzie) oraz wprowadzono techniki planowania trójwymiarowego — 3D. Po 1997 roku wprowadzono również nowy protokół intensywnej chemioterapii. Do analizy czasu przeżycia zastosowano krzywe przeżycia obliczone metodą Kaplana-Meiera. Do identyfikacji czynników prognostycznych zastosowano analizę wielowariantową z wykorzystaniem modelu Coxa. Analizę powikłań późnych, takich jak zaburzenia intelektualne, zaburzenia wzrostu i endokrynologiczne oraz niedosłuch, przeprowadzono na podstawie częstości ich wystąpienia.

Wyniki. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby wyniosło odpowiednio 69% i 62%. Zaobserwowano różnicę w krzywych przeżycia całkowitego i bez progresji choroby na korzyść leczenia w latach 1997–2005 z wykorzystaniem technik planowania 3D, nie była to jednak różnica istotna statystycznie ($p > 0,05$). W analizie wielowariantowej wykazano niekorzystny wpływ wieku dziecka < 4 roku życia na przeżycie całkowite i bez progresji choroby. Nie wykazano znaczenia innych czynników takich jak zakres operacji, zróżnicowanie histopatologiczne, lokalizacja i wielkość guza, obecność rozsiewu, płeć oraz stan neurologiczny pacjenta. W analizie niepowodzeń leczenia nie stwierdzono różnicy znamiennej statystycznie w częstości występowania rozsiewu choroby w zależności od rozległości obszaru napromieniania (OUN vs guz pierwotny).

Ryzyko wystąpienia późnych powikłań, takich jak upośledzenie rozwoju umysłowego i zaburzenie wzrostu w grupie leczonej z zastosowaniem planowania 3D, było dwukrotnie niższe w porównaniu do grupy napromienianej z wykorzystaniem technik 2D. Stwierdzono częstsze występowanie upośledzenia rozwoju umysłowego u dzieci w wieku poniżej 4 lat w chwili zastosowania radioterapii oraz większy odsetek zaburzeń wzrostu u dzieci w wieku poniżej 9 lat.

Wnioski. Wyniki leczenia kompleksowego u dzieci z wyściółczakami mózgu, napromienianych w naszym Zakładzie, są porównywalne do publikowanych w innych ośrodkach europejskich. Wprowadzenie do radioterapii bardziej precyzyjnych metod planowania 3D przekłada się na poprawę wyników leczenia w postaci zarysowującego się trendu do zwiększenia odsetka przeżyć 5-letnich w tej grupie chorych. Widoczna poprawa wyników w okresie po 1997 roku jest zależna od postępu dokonującego się w diagnostyce obrazowej oraz wszystkich metodach kompleksowego leczenia. Zastosowanie radioterapii konformalnej na obszar ograniczony do łoży po guzie pierwotnym nie powoduje istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia rozsiewu choroby oraz wpływa na zmniejszenie wystąpienia późnych powikłań.

Analysis of the results and late side effects postoperative radiotherapy in children with intracranial ependymoma

Purpose. This study was conducted to analyze the efficacy of radiotherapy within the combined treatment of children with intracranial ependymoma and also to determine prognostic factors, patterns of failure and late effects after therapy.

Methods and materials. Between 1984 and 2005, 115 children with intracranial ependymoma received radiotherapy after surgery in the Department of Radiation Oncology of the Cancer Center and Institute of Oncology. During this time the radiotherapy protocol was changed. Most patients were treated with craniospinal radiotherapy followed by a boost to the primary site. The remaining patients were treated with conformal local radiotherapy. A new chemotherapy regime was used after 1997. The Kaplan-Meier method was used to estimate survival. Multivariate analysis was performed with the Cox proportional hazards model to study prognostic factors. The risk of occurrence of complications including impairment of intellectual functions, growth, endocrine deficits and hearing loss were analyzed.

Results. The 5-year overall survival and survival without progression were 69% and 62% respectively. A better overall outcome: survival and progression-free survival rates were observed, for patients who were treated with 3D radiotherapy 1997–2005, but this was not a statistically significant difference. As calculated by multivariate analysis an age of less than 4 years had was associated with a significantly worse outcome. There were no significant influences of other factors such as extent of resection, leptomeningeal spread, sex and neurological condition patients, tumour grade, location and size. In the analysis of patterns of failure no statistical significant differences between incidence dissemination after craniospinal radiation versus local irradiation were observed. The probability of late effects such as cognitive and growth dysfunction in the patients treated with 2D irradiation were observed twice as much than with those after 3D irradiation. More frequently impairment of intellectual function in children younger than 4 years and more growth dysfunction in children under the age of 9 years were observed.

Conclusion. The results of combined treatment of the children with intracranial ependymoma, obtained in our Radiotherapy Department are comparable to those published in other centers. The use of 3D conformal radiotherapy causes a trend towards improvement in outcome. The improvement of treatment results after 1997 is due to advances in diagnosis and treatment. The use of conformal local irradiation does not increase the risk of spreading disease and reduces incidence late complications.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2012; 62, 6: 413–422

Słowa kluczowe: radioterapia, dzieci, ependymoma, guzy mózgu

Key words: radiotherapy, children, ependymoma, brain tumors

Wstęp

Wyściółczak (*ependymoma*) jest nowotworem glejowym wywodzącym się z komórek wyściełających światło komór mózgu i kanału środkowego rdzenia kręgowego. Występuje rzadko, częściej u dzieci w młodszym wieku, u których stanowi około 10% guzów wewnątrzczaszkowych i najczęściej jest zlokalizowany podnamiotowo, w obrębie IV komory. Podstawę leczenia stanowi zabieg operacyjny z uzupełniającą radioterapią oraz — w wybranych przypadkach — chemioterapią [1].

Na przestrzeni ostatnich 25 lat metody leczenia ulegały zmianom — w radioterapii zweryfikowano rolę elektywnego napromieniania osi mózgowo-rdzeniowej. Kontrowersje dotyczyły wielkości obszaru napromieniania i wynikały z braku poprawy wyników leczenia po rozległej radioterapii. Ze względu na rzadkie występowanie wyściółczaka większość publikacji stanowią analizy grup liczących kilkudziesięciu pacjentów pochodzących z pojedynczych ośrodków.

Celem obecnej pracy była retrospektywna analiza skuteczności radioterapii, niepowodzeń leczenia, czynników rokowniczych oraz późnych powikłań w oparciu o materiał dzieci leczonych w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii — Instytucie w czasie 22 lat. Porównano również wyniki leczenia w dwóch okresach czasowych różniących się sposobem planowania radioterapii.

Materiał i metody

Badaniem objęto 115 dzieci z rozpoznaniem wyściółczaka mózgu, napromienianych po operacji oraz w części przypadków po chemioterapii w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie w latach 1984–2005. Wiek chorych w czasie zastosowania radioterapii wynosił od 1,2 do 18,5 lat (mediana 6,5). Badania oceniające rozsiew choroby w obrębie rdzenia kręgowego, tzn. badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego, rezonans magnetyczny kanału kręgowego i/lub mielogra-

fię kanału kręgowego wykonano u 65 (56%) pacjentów, przy czym u 12 stwierdzono cechy rozsiewu. U wszystkich pacjentów przeprowadzono leczenie chirurgiczne. Ocena stopnia resekcji w początkowym okresie odbywała się na podstawie opinii chirurga, a po 1996 r. — na podstawie kontrolnego badania tomografii komputerowej mózgu, wykonanego do 48–72 godzin po operacji. U jednego dziecka z wieloogniskowym procesem nowotworowym wykonano jedynie biopsję guza. Dokładną charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli I.

Radioterapia

U wszystkich pacjentów włączonych do analizy przeprowadzono leczenie z zastosowaniem promieniowania jonizującego. Z uwagi na przedział czasowy wynoszący 22 lata i zmieniające się w tym okresie zasady radioterapii sposób leczenia różnił się: obszarem napromieniania, techniką planowania oraz rodzajem stosowanego promieniowania megawoltowego (aparaty kobaltowe zostały zastąpione przyspieszaczami liniowymi). Zmiana sposobu planowania leczenia z dwuwymiarowego (2D) na trójwymiarowy (3D) w naszym Zakładzie Radioterapii nastąpiła na początku 1997 r. Jest to obiektywny punkt podziału analizowanego materiału i przyjęto go w analizie za punkt odcięcia.

W okresie 1984–1996 (technika 2D) stosowano standardowo napromienianie elektryczne całej osi mózgowo-rdzeniowej z podwyższeniem dawki w terenie ogniska pierwotnego, niezależnie od stopnia złośliwości histopatologicznej czy obecności rozsiewu. Jedynie 2/69 (3%) pacjentów napromieniano lokalnie na ognisko pierwotne. Stosowano dawki: na całą oś mózgowo-rdzeniową (lub mózg) 35–36 Gy w dawkach frakcyjnych po 1,8 Gy oraz 54–55,8 Gy na teren guza. U dzieci małych, ≤ 3 roku życia, obniżano dawkę na cały OUN do 30 Gy i 45 Gy na teren guza pierwotnego, w dawkach frakcyjnych po 1,5 Gy.

Późniejszy okres, od 1997 do 2002 r., był okresem przejściowym. Zgodnie z doniesieniami w literaturze, w wybranych przypadkach ograniczano obszar tarczowy z terenu całego OUN do okolicy łoży po guzie. Nadal jednak u dzieci z nowotworami anaplastycznymi lub położonymi podnamiotowo, bez stwierdzonego rozsiewu choroby, napromieniano elektrycznie cały OUN. Od 2002 roku decyzja o napromienianiu całej osi mózgowo-rdzeniowej podejmowana była tylko w przypadku stwierdzenia rozsiewu.

Od 1997 r. napromienianie całej osi mózgowo-rdzeniowej odbywało się z zastosowaniem metod radioterapii konformalnej, planowania trójwymiarowego 3D z dokładną oceną dawki w narządach krytycznych oraz miejscu łączenia pól. Na obszar guza pierwotnego stosowano dawkę całkowitą od 54 do 55,11 Gy w dawkach frakcyjnych po 1,67–1,8 Gy, na OUN: 35,07 Gy w dawkach frakcyjnych po 1,67 Gy, z podwyższeniem do 40,08 Gy na ogniska przerzutowe w rdzeniu.

Tabela I. Charakterystyka pacjentów

| | Liczba (odsetek) pacjentów |
|-----------------------------------------------------|----------------------------|
| Wiek w chwili radioterapii | |
| < 4 lat | 38 (33%) |
| 4–9 lat | 39 (34%) |
| > 9 lat | 38 (33%) |
| Płeć | |
| dziewczynki | 53 (46%) |
| chłopcy | 62 (54%) |
| Lokalizacja guza | |
| podnamiotowa | 76 (66%) |
| nadnamiotowa | 39 (34%) |
| Rozpoznanie histopatologiczne | |
| typ zróżnicowany <i>grade</i> 2 | 35 (30%) |
| typ anaplastyczny <i>grade</i> 3 | 32 (28%) |
| nieokreślony | 48 (42%) |
| Stan neurologiczny (LQS wg Blooma) | |
| 1,2 | 75 (65%) |
| 3 | 29 (25%) |
| 4,5 | 11 (10%) |
| Obecność rozsiewu | |
| M (-) | 53 (46,1%) |
| M (+) | 12 (10,4%) |
| M x (brak badań) | 50 (43,5%) |
| Operacja | |
| radykałna | 49 (42,6%) |
| subtotalna | 33 (28,7%) |
| częściowa | 32 (27,8%) |
| biopsja | 1 (0,9%) |
| Radioterapia: okres leczenia/ /sposób planowania | |
| 1984–1996/planowanie dwuwymiarowe (2D) | 69 (60%) |
| 1997–2005/planowanie trójwymiarowe (3D) | 46 (40%) |
| Obszar napromieniania | |
| OUN | 78 (68%) |
| mózg | 6 (5%) |
| układ komorowy | 1 (0,9%) |
| guz pierwotny | 30 (26,1%) |
| Chemioterapia po operacji | |
| 1984–1996 | 9/69 (13%) |
| 1997–2005 | 36/46 (78%) |

W całej analizowanej grupie u 7 dzieci obszar napromieniania był ustalany indywidualnie i obejmował w I etapie elektrycznie mózg (6) oraz układ komorowy mózgu (1).

Chemioterapia

W latach 1984–1996 zastosowano leczenie chemiczne tylko u 9/69 dzieci (różne schematy jedno- i wielolekowe) w celu odroczenia rozpoczęcia radioterapii z powodu młodego wieku (5) oraz złego stanu ogólnego i neurologicznego spowodowanego powikłaniami pooperacyjnymi (4). W okresie 1997–2005 stosowano nowe ujednolicone programy chemioterapii opracowane przez Klinikę Onkologii CZD [2]. Zastosowano je u 36/46 (78%) dzieci z powodu: anaplastycznej postaci histopatologii guza, obecności resztek guza po operacji, wieku poniżej 3 lat. Po operacji, a przed radiote-

rapia wprowadzono 4 kuracje chemiczne naprzemiennie: etopozyd i ifosfamid oraz adriamycyna i ifosfamid co 21 dni. Po zakończeniu napromieniania stosowano chemioterapię podtrzymującą, od 6 do 8 kuracji składających się z leków: winkrystyny, cisplatyny i lomustyny.

Późne powikłania po leczeniu oceniano u dzieci żyjących co najmniej 3 lata od zakończenia radioterapii, zakładając, że zdecydowana większość powikłań — poza wtórnymi nowotworami — miała szansę ujawnić się w tym okresie. Analizę powikłań przeprowadzono na podstawie częstości ich wystąpienia, a nie metodą Kaplana-Meiera, ponieważ nie dysponowano dokładną datą pojawienia się powikłania.

Ocenę rozwoju intelektualnego pacjentów przeprowadzono na podstawie specjalistycznych badań psychologicznych oraz danych od rodziców o realizowaniu obowiązku szkolnego, wystąpieniu trudności w nauce, zdobyciu zawodu i pracy. W analizie oceniono jedynie, czy rozwój umysłowy dziecka mieści się w zakresie normy, czy wystąpiło jego upośledzenie. W przypadku wystąpienia stałych trudności w nauce, problemów w zapamiętywaniu, konieczności edukacji w szkole specjalnej rozpoznawano upośledzenie rozwoju umysłowego. Nie przeprowadzono gradacji występujących zaburzeń.

Przeprowadzono również ocenę częstości występowania zaburzeń wzrostu, opierając się na zahamowaniu jego tempa na siatce centylowej — badania przeprowadzono w Klinice Endokrynologii CZD, bądź u dorosłych już pacjentów na podstawie obecnie osiągniętego wzrostu.

Analizowano także konieczność włączenia substytucji hormonów tarczycy, hormonów płciowych i hormonu antydiuretycznego, wynikającą z zaburzeń funkcji osi podwzgórzowo-przysadkowej. Zaburzenia wzrostu rozpatrywano niezależnie od zaburzeń endokrynologicznych, gdyż wynikały one zarówno z napromieniania przysadki, jak i kręgosłupa.

Częstość wystąpienia niedosłuchu oceniono na podstawie badań audiologicznych i opinii laryngologa o potrzebie zastosowania aparatu słuchowego.

Informacje o przeżyciu oraz o obecnym stanie zdrowia pacjentów zebrano na podstawie dokumentacji medycznej CZD, informacji telefonicznych od rodziców leczonych dzieci, wyników badań przysyłanych drogą pocztową przez dorosłych pacjentów pozostających pod opieką poradni rejonowych, badań kontrolnych niektórych pacjentów oraz danych z Warszawskiego Rejestru Nowotworów. Obserwacje przeżyć zakończono w kwietniu 2009 r.

Do opisu materiału oraz analizy powikłań zastosowano standardowe metody statystyki opisowej: tabele częstości dla zmiennych kategoriowych oraz średnią i odchylenie standardowe lub medianę i kwartyle dla zmiennych ciągłych.

Jako kryterium skuteczności leczenia przyjęto czas przeżycia oraz czas przeżycia bez progresji choroby mierzony

od daty rozpoczęcia leczenia onkologicznego (operacji). Do analizy czasu przeżycia zastosowano krzywe przeżycia obliczone metodą Kaplana-Meiera [3]. W celu obliczenia prawdopodobieństwa zaobserwowania rozsiewu posłużono się krzywą Kaplana-Meiera, przyjmując rozsiew za zdarzenie i cenzurując pozostałe rodzaje niepowodzenia.

Zastosowano analizę wieloczynnikową z wykorzystaniem modelu Coxa [4]. Uwzględniono następujące czynniki: płeć, stopień zróżnicowania wg WHO, lokalizację, wiek, obecność rozsiewu, wielkość guza oraz skalę LQS. Zmienną ciągłą wieku skategoryzowano, tworząc trzy równoliczne kategorie: < 4; 4–9; ≥ 9 (lata). Zmienną wielkość guza podzielono na dwie równoliczne kategorie: < 50 i ≥ 50 mm w przekroju poprzecznym. Analizę czynników prognostycznych przeprowadzono metodą krokowej eliminacji zmiennych.

Dla wszystkich testów przyjęto poziom istotności statystycznej $\alpha = 0,05$.

Wyniki

W chwili zakończenia obserwacji z grupy 115 dzieci żyło 72 pacjentów z czasem przeżycia od 3 lat do 25 lat (mediana 11,8 lat), w tym 69 pacjentów bez objawów choroby, a 3 — żyło po ratującym leczeniu chirurgicznym z powodu wznowy choroby (6–12 lat od leczenia wznowy). Zmarło 43 dzieci, w tym 42 z powodu progresji choroby podstawowej oraz 1 pacjent z powodu powikłań kompleksowego leczenia, bez rozpoznanej progresji choroby zasadniczej. Zgony wystąpiły w okresie od 7 dni do 14 lat od zakończenia radioterapii.

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego 2, 5 i 10 lat wyniosło odpowiednio: 0,89 oraz 0,69 i 0,62. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby dla 2, 5 i 10 lat wyniosło odpowiednio: 0,77 oraz 0,62 i 0,59. Dokładne wartości z podziałem na okresy leczenia przedstawiono w tabeli II.

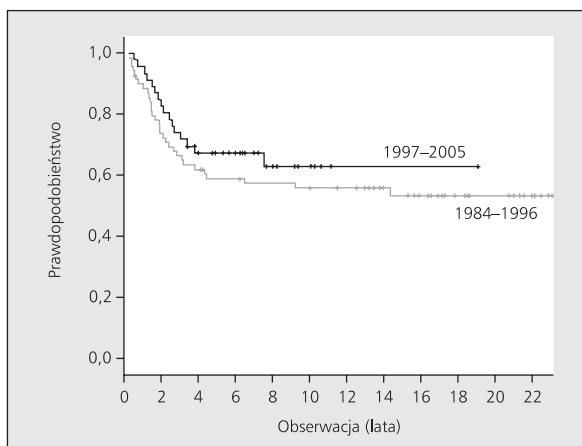
Oceniono wartości prawdopodobieństwa przeżycia dla obu porównywanych okresów leczenia. Pomimo zarysowującego się trendu na korzyść leczenia w latach 1997–2005, nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami leczonymi w tych okresach ($p > 0,05$). Na rycinie 1 przedstawiono krzywe przeżycia bez progresji choroby, z podziałem na okres leczenia.

Niepowodzenia leczenia wystąpiły w 45 przypadkach, z czego najczęstszym był nawrót miejscowy, który wystąpił u 40 pacjentów (88,9%), w tym jako izolowane niepowodzenie u 29 (72,5%) oraz ze współistniejącym rozsiewem u 11 (27,5%). Rozsiew jako samodzielne niepowodzenie stwierdzono w 5 przypadkach (11,1%). Czas, jaki upłynął od zakończenia radioterapii do wznowy, wahał się od 0 (1 wznowa w trakcie radioterapii) do 13,5 lat (mediana 26 miesięcy).

Rozsiew jako samodzielne bądź pierwsze niepowodzenie leczenia wystąpił u 4 z 78 (5,1%) pacjentów napromienionych na cały OUN oraz u 3 z 30 (10%) pacjentów naprom-

Tabela II. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego i bez progresji choroby z 95% przedziałem ufności dla 2, 5 i 10 lat dla całej grupy oraz z podziałem na okres leczenia

| | Okres leczenia | 2 lata | 5 lat | 10 lat |
|---------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Przeżycie całkowite | | 0,89 (0,83; 0,98) | 0,69 (0,60; 0,78) | 0,62 (0,52; 0,72) |
| | 1984–1996 | 0,87 (0,79; 0,95) | 0,68 (0,57; 0,79) | 0,60 (0,48; 0,72) |
| | 1997–2005 | 0,91 (0,82; 0,99) | 0,71 (0,57; 0,85) | 0,65 (0,50; 0,80) |
| Przeżycie bez progresji choroby | | 0,77 (0,69; 0,85) | 0,62 (0,53; 0,71) | 0,59 (0,49; 0,69) |
| | 1984–1996 | 0,74 (0,63; 0,85) | 0,59 (0,47; 0,71) | 0,56 (0,44; 0,68) |
| | 1997–2005 | 0,83 (0,72; 0,94) | 0,67 (0,53; 0,81) | 0,63 (0,47; 0,79) |



Rycina 1. Przeżycie bez progresji choroby z podziałem na okresy leczenia

mienionych wyłącznie na teren guza. Wśród pozostałych 7 chorych, którzy zostali napromienieni na mózg bądź na układ komorowy, nie odnotowano żadnego przypadku rozsiewu choroby.

W ocenie wpływu elektywnej radioterapii osi mózgowo-rdzeniowej na zapobieganie przerzutom przeprowadzono analizę grupy 52 chorych z cechą M0, napromienianych albo na oś mózgowo-rdzeniową, albo miejscowo (wykluczono z tej analizy 1 pacjenta napromienianego na układ komorowy). Spośród 25 chorych napromienianych elektywnie na obszar całego OUN nie zaobserwowano rozsiewu

choroby, natomiast w grupie 27 chorych napromienianych tylko miejscowo wystąpiły 3 takie przypadki w czasie od 8 do 10 miesięcy po zakończeniu napromieniania. Przerzuty były zlokalizowane u 2 dzieci w obrębie kanału kręgowego i nadnamiotowo, zaś u 1 — tylko nadnamiotowo.

Nawrót miejscowy w obu grupach pacjentów, napromienianych na cały OUN i wyłącznie miejscowo, wystąpił w jednakowym odsetku przypadków odpowiednio u 26/78 (33,3%) i 11/30 (36,6%).

Wyniki leczenia dzieci, u których w momencie rozpoznania stwierdzono uogólnienie choroby (M+), są tylko nieznacznie gorsze od pozostałych (żyje 7/12, 58,3%). Zmarło 5 pacjentów: 1 z powodu dalszej progresji rozsiewu, 4 z powodu wznowy miejscowej, która wystąpiła w okresie od 13 do 49 miesięcy od zakończenia radioterapii. Średnie przeżycie tych pacjentów wyniosło 31,6 miesięcy. Czas przeżycia 7 dzieci żyjących wynosi od 5 do 23 lat (średnio 11 lat).

Czynniki prognostyczne. W analizie wieloczynnikowej metodą Coxa statystycznie istotny wpływ na ryzyko zgonu i progresji choroby stwierdzono wyłącznie dla wieku. Wartości krytyczne dla testów wyniosły odpowiednio $p = 0,01$ i $p = 0,003$. W tabeli III przedstawiono parametry przyjętego modelu dla funkcji ryzyka zgonu i ryzyka niepowodzenia (progresji lub zgonu). Największe ryzyko niepowodzenia leczenia stwierdzono u dzieci najmłodszych, poniżej 4 lat. Dla dzieci w przedziale wiekowym 4–9 lat ryzyko to jest w przybliżeniu dwukrotnie mniejsze, a dla dzieci powyżej 9 lat ulega dalszemu obniżeniu. Przeżycie

Tabela III. Parametry przyjętego modelu dla funkcji ryzyka zgonu i ryzyka progresji choroby lub zgonu

| Modelowana funkcja | Zmienna w modelu | p | Ryzyko względne | 95% przedział ufności | |
|----------------------------|------------------|-------|-----------------|-----------------------|-------|
| Ryzyko zgonu | wiek (lata) | | | | |
| | < 4 | 0,010 | 1 | | |
| | 4–9 | 0,041 | 0,488 | 0,246 | 0,970 |
| | > 9 | 0,006 | 0,318 | 0,142 | 0,716 |
| Ryzyko progresji lub zgonu | wiek (lata) | | | | |
| | < 4 | 0,003 | 1 | | |
| | 4–9 | 0,035 | 0,498 | 0,261 | 0,952 |
| | > 9 | 0,001 | 0,266 | 0,119 | 0,594 |

5-letnie bez progresji choroby przedstawiono na rycinie 2, wartości liczbowe w tabeli IV.

Nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu ($p > 0,05$) pozostałych analizowanych zmiennych: zakresu zabiegu operacyjnego, stopnia złośliwości histopatologicznej, lokalizacji (nadnamiotowej vs podnamiotowej), obecności rozsiewu, skali LQS, płci, wielkości guza, a także okresu leczenia zarówno na ryzyko zgonu jak i progresji choroby.

Rodzaj zabiegu operacyjnego nie okazał się czynnikiem istotnym statystycznie, stwierdzono natomiast trend do poprawy odsetka 5-letnich przeżyć całkowitych dla pacjentów, którzy zostali zoperowani w sposób radykalny (73% vs 66% dla pozostałych zabiegów).

Wprowadzenie ujednoliconej intensywnej chemioterapii zbiegło się w czasie z wprowadzeniem trójwymiarowego planowania leczenia w radioterapii, co uniemożliwia rozpatrywanie tych zmian oddzielnie. W prezentowanej grupie chorych nie było możliwe zbadanie wpływu chemioterapii na wyniki leczenia.

Analiza późnych powikłań dotyczyła 73/115 chorych, ponieważ 39 dzieci zmarło przed upływem 3 lat zaś o 3 chorych nie uzyskano informacji. Powikłania późne wystąpiły u 50/73 (68,5%), w tym najliczniejsze były zaburzenia wzro-

stu u 23/73 (31,5%) i upośledzenie rozwoju umysłowego u 21/73 (28,8%).

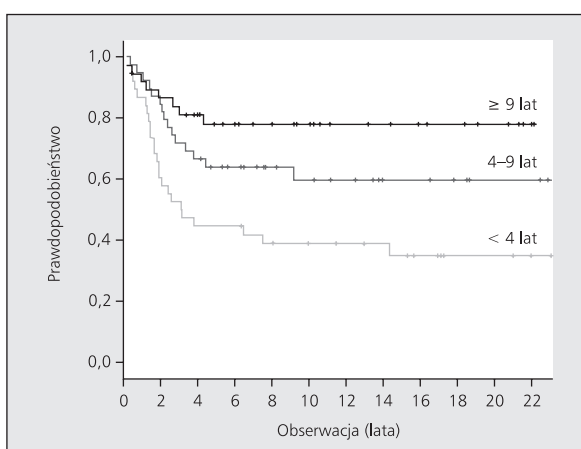
Wśród innych powikłań u 8 pacjentów ujawnił się niedobór tyroksyny, u 8 — hormonów płciowych oraz — w 1 przypadku — dodatkowo niedobór wazopresyny i hydrokortyzonu.

U dzieci napromienianych po 1997 roku stwierdzono dwukrotnie mniejszy odsetek wystąpienia upośledzenia rozwoju umysłowego w porównaniu do leczonych w okresie wcześniejszym: 22% vs 53% oraz zaburzeń wzrostu: 28% vs 56%. Jednocześnie stwierdzono ponad trzykrotnie częstsze występowanie niedosłuchu: 67% vs 19%. Tabela V przedstawia porównanie częstości występowania powikłań późnych, dla których stwierdzono różnice istotne statystycznie w zależności od okresu leczenia.

Zbadano związek zastosowanej chemioterapii i okresu leczenia z częstością występowania niedosłuchu. W grupie 32 dzieci leczonych przed 1997 r. niedosłuch stwierdzono u 1 dziecka z 7 (14%), które miały zastosowaną chemioterapię, i u 5/25 (20%) pozostających bez leczenia chemicznego. Dzieci poddane leczeniu w okresie późniejszym najczęściej otrzymywały chemioterapię z ototoksyczną cisplatyną. W tej grupie niedosłuch potwierdzono u 12 z 17 pacjentów (71%). Różnice te były statystycznie istotne ($p = 0,023$). Dokładne dane przedstawiono w tabeli VI.

Stwierdzono statystycznie istotną zależność częstości występowania upośledzenia rozwoju umysłowego ($p = 0,005$) i zaburzeń wzrostu ($p = 0,048$) od wieku dziecka. Ryzyko wystąpienia powikłań było znacznie wyższe u dzieci najmłodszych, poniżej 4 r.ż. W grupach wiekowych < 4; 4–9; ≥ 9 lat wartości te dla upośledzenia rozwoju umysłowego wyniosły odpowiednio: 72%, 23,5%, 26,7%, a dla zaburzeń wzrostu: 61,1%, 52,9%, 20%.

W przypadku radioterapii miejscowej nie stwierdzono ani jednego przypadku upośledzenia wzrostu, podczas gdy po napromienianiu całego OUN powikłanie to rozpoznano u 23 (56%) dzieci. Nie stwierdzono statystycznie istotnego związku pomiędzy występowaniem upośledzenia rozwoju umysłowego oraz niedosłuchu a obszarem napromieniania.



Rycina 2. Przeżycia bez progresji choroby z podziałem na grupy wiekowe

Tabela IV. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego i bez progresji choroby z 95% przedziałem ufności dla 2, 5 i 10 lat z podziałem na grupy wiekowe

| | Wiek | 2 lata | 5 lat | 10 lat |
|---------------------------------|------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Przeżycie całkowite | | | | |
| | < 4 | 0,82 (0,69; 0,95) | 0,53 (0,37; 0,69) | 0,45 (0,29; 0,61) |
| | 4–9 | 0,92 (0,83; 1,00) | 0,74 (0,60; 0,88) | 0,63 (0,46; 0,80) |
| | > 9 | 0,92 (0,83; 1,00) | 0,81 (0,68; 0,94) | 0,77 (0,63; 0,91) |
| Przeżycie bez progresji choroby | | | | |
| | < 4 | 0,61 (0,45; 0,77) | 0,45 (0,29; 0,71) | 0,39 (0,23; 0,55) |
| | 4–9 | 0,85 (0,73; 0,97) | 0,64 (0,49; 0,79) | 0,60 (0,43; 0,77) |
| | > 9 | 0,87 (0,76; 0,98) | 0,78 (0,64; 0,92) | 0,78 (0,64; 0,92) |

Tabela V. Porównanie częstości występowania powikłań późnych w dwóch okresach leczenia

| Powikłanie późne | Okres leczenia (technika napromieniania) | | p |
|---------------------------------|------------------------------------------|-----------------|-------|
| | 1984–1996 (2 D) | 1997–2005 (3 D) | |
| ogółem | 32 | 18 | |
| upośledzenie rozwoju umysłowego | 17 (53,1%) | 4 (22,2%) | 0,034 |
| zaburzenia wzrostu | 18 (56,3%) | 5 (27,8%) | 0,053 |
| niedosłuch | 6 (18,8%) | 12 (66,7%) | 0,001 |

Tabela VI. Porównanie częstości występowania niedosłuchu w dwóch okresach leczenia w zależności od zastosowania chemioterapii

| | Chemioterapia | 1984–1996 | 1997–2005 | p |
|------------|---------------|-------------|---------------|-------|
| Niedosłuch | nie | 5/25 (20%) | 0/1 (0%) | 0,999 |
| | tak | 1/7 (14,3%) | 12/17 (70,6%) | 0,023 |

Dyskusja

Analizowana grupa pacjentów odpowiada pod względem danych epidemiologicznych populacjom opisywanym w literaturze, z charakterystyczną przewagą występowania nowotworu w młodszym wieku, w lokalizacji podnamiotowej w mózgu, z niewielką tendencją przewagi występowania u chłopców [5]. Uzyskane wyniki leczenia są porównywalne z publikacjami innych autorów [5–11]. Zauważalny jest trend do poprawy wyników u dzieci leczonych w okresie późniejszym dzięki wprowadzeniu nowoczesnej diagnostyki, metod chirurgicznych, zastosowaniu intensywnej chemioterapii i trójwymiarowych technik planowania w radioterapii. Jednak, prawdopodobnie ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów, nie jest on statystycznie znamieny.

W piśmiennictwie polskim Skowrońska-Gardas pośród analizowanych w rozprawie habilitacyjnej 268 dzieci z nowotworami OUN przedstawiła grupę 47 pacjentów z rozpoznaniem wyściółczaka, napromienianych po operacji na obszar całego OUN w latach 1980–1990, w której uzyskała 5-letnie przeżycie 65%, a bez objawów choroby 61% [12]. Analizowany materiał stanowi kontynuację jej pracy.

Analiza niepowodzeń leczenia. Wznowa miejscowa stanowi główną przyczynę niepowodzenia leczenia w większości publikowanych doniesień. W badaniu HIT u dzieci poniżej 3 r.ż. izolowana wznowa stanowiła 76% niepowodzeń leczenia, a kolejne 24% — wznowa z rozsiewem [13]. U dzieci starszych (powyżej 5 r.ż.) poddanych hiperfrakcjonowanej radioterapii w badaniu SFOP (French Society of Pediatric Oncology) wznowa miejscowa izolowana lub z towarzyszącym rozsiewem wystąpiła u 41,6% pacjentów, podczas gdy izolowany rozsiew wystąpił tylko w jednym przypadku (4%) [14]. Najmniejszy odsetek wznów (16%) i najlepsze wyniki 5-letniego przeżycia całkowitego (85%) uzyskał Merchant, który stosował miejscową radioterapię konformalną do dawki 59,4 Gy. Autor dostrzegł korelację poprawy wyników leczenia z wysokim odsetkiem radykalnych operacji, wynoszącym w jego materiale 82%, oraz

z podaniem wysokiej dawki na łożę po guzie nawet u dzieci w wieku 18–36 miesięcy [15]. Odminną strategię leczenia dzieci poniżej 3 lat przedstawiono w prospektywnym badaniu UKCCSG/SIOP (United Kingdom Children's Cancer Study Group/Society of Paediatric Oncology), gdzie pooperacyjnie stosowano chemioterapię, rezerwując radioterapię jako leczenie ratujące. 5-letnie przeżycie całkowite u chorych bez rozsiewu wyniosło 63%. Również po takim leczeniu główną przyczyną niepowodzeń była izolowana wznowa miejscowa (75%) [16]. Obserwacje te potwierdza zbiorcza praca obejmująca 108 przypadków nawrotów wewnątrzczaszkowych wyściółczaków u dzieci leczonych w badaniu UKCCSG, w której rozsiew choroby bez wznowy miejscowej stwierdzono jedynie w 16% wszystkich niepowodzeń [17].

W prezentowanej grupie, przy czasie obserwacji wynoszącym średnio 11,8 lat, nawrót miejscowy wystąpił u 35% (40/115) chorych, co nie odbiega od danych przedstawianych w literaturze.

Rozległość **obszaru napromieniania** w leczeniu wyściółczaków przez wiele lat pozostawała przedmiotem kontrowersji. Do lat 90. większość autorów rekomendowała elektryczne napromienianie osi mózgowo-rdzeniowej. Jednak kolejne analizy wyników leczenia i przyczyn niepowodzeń podważyły sens takiej metody leczenia, ponieważ nie zmniejszała ona częstości rozsiewu w obrębie osi mózgowo-rdzeniowej. Paulino ocenił wpływ elektrycznej radioterapii OUN na wystąpienie rozsiewu w rdzeniu kręgowym w stosunku do grupy napromienianej miejscowo. Odsetki były podobne w obu grupach i wynosiły odpowiednio: 8,3% vs 9,7% [8]. Podobne wyniki przedstawili również inni autorzy [6, 18, 19].

W badanym materiale u chorych z potwierdzeniem cechy M0, napromienianych elektrycznie na OUN, u żadnego pacjenta nie doszło do rozsiewu izolowanego (0/25), natomiast w grupie 27 dzieci napromienianych miejscowo stwierdzono 3 takie przypadki. Jest to jednak różnica nieznamienna statystycznie.

Analiza czynników prognostycznych. W analizowanym materiale jedynym czynnikiem prognostycznym o istotnym wpływie na przeżycie okazał się **wiek** dziecka. Szczególnie w najmłodszej grupie wiekowej, < 4 lat, rokowanie było znamienne gorsze. Obserwacja ta znajduje też potwierdzenie w innych pracach [5, 12, 20].

Merchant wśród przyczyn gorszych wyników u dzieci młodszych wymienia odroczenie radioterapii w czasie lub stosowanie zbyt niskiej dawki napromieniania. W jego materiale m.in. zastosowanie wysokich dawek napromieniania u małych dzieci prowadziło do uzyskania 5-letnich przeżyć powyżej 80% [15].

W materiale własnym 65% dzieci poniżej 4 r.ż. leczonych przed 1997 rokiem otrzymało dawkę napromieniania rzędu 45–50 Gy. W okresie późniejszym zrezygnowano z obniżania dawki u małych dzieci, jednak wyniki pozostały nadal niekorzystne. Może to przemawiać za obecnością dodatkowej przyczyny gorszego rokowania, jak zastosowanie po operacji wielomiesięcznej chemioterapii i odroczenie włączenia radioterapii. Analizę podobnego sposobu postępowania przedstawiono w badaniu Pediatric Oncology Group. W celu odroczenia radioterapii u małych dzieci stosowano pooperacyjną chemioterapię przez okres 1–2 lat, co wiązało się ze znaczącym pogorszeniem wyników [20].

W analizowanym materiale nie udało się wykazać znamiennego statystycznie wpływu na przeżycie szeregu innych czynników, m.in. **radikalnej resekcji guza**, której znaczenie potwierdzili inni autorzy [7, 8, 13, 15, 20]. Mogło to być skutkiem braku obiektywnej oceny stopnia resekcji chirurgicznej z powodu utrudnionego dostępu do badań obrazowych. Początkowo ocena rozległości operacji była oparta jedynie na śródoperacyjnej subiektywnej ocenie neurochirurga.

Klasycznym czynnikiem prognostycznym jest **stopień zróżnicowania histopatologicznego**. Wielu autorów potwierdziło znamienne niższe odsetki przeżyć całkowitych przy stwierdzeniu cech anaplazji w obrazie histopatologicznym [8, 15, 21]. Schild potwierdził znamienne częstsze występowanie rozsiewu oponowego w przypadku guzów o wysokim stopniu złośliwości (41% vs 10%) [6].

W analizowanej grupie pacjentów nie uzyskano statystycznie znamiennej różnicy przeżyć w zależności od stopnia złośliwości histopatologicznej. Mogło to wynikać z braku określenia stopnia zróżnicowania histologicznego guza u prawie połowy dzieci.

Kontrowersyjne opinie dotyczą wyników leczenia pacjentów z najczęściej występującą **lokalizacją** podnamiotową guza. Według wielu autorów wiąże się ona z gorszym rokowaniem, z częstszym występowaniem nawrotów i rozsiewu do rdzenia [22–24]. Jednak odwrotny trend przedstawił Mansur, w jego grupie chorych lokalizacja nadnamiotowa wiązała się z gorszym, 5-letnim przeżyciem wolnym od choroby (31%) w porównaniu do lokalizacji podnamiotowej (65%) [10]. Również w rejestrze SEER nie znaleziono

statystycznej różnicy przeżyć 5-letnich między grupami pacjentów z lokalizacją nadnamiotową i podnamiotową guza (odpowiednio 57,8% i 54,4%) [5]. W badanym materiale uzyskano podobne wyniki.

Stwierdzenie **rozsiewu** w obrębie kanału kręgowego wg większości autorów jest zasadniczym czynnikiem prognostycznym pogarszającym rokowanie [9, 16, 25]. Takiego wpływu obecności rozsiewu nie wykazał Pollack, co wiąże z zastosowaniem przez niego u tych chorych bardziej agresywnego leczenia [26].

W prezentowanym materiale u 12 dzieci stwierdzono rozsiew do rdzenia kręgowego w chwili kwalifikacji do radioterapii. Przeżycie 5-letnie w tej grupie było niższe w porównaniu do całej grupy chorych i wyniosło 58,4%, ale nie była to różnica znamienna statystycznie. Zgony, które wystąpiły u 5 z 12 chorych, były w większości spowodowane wznową miejscową. Żyje 7 dzieci z czasem obserwacji od 5 do 24 lat.

Stan neurologiczny chorych i wielkość guza, pośrednio mogące świadczyć o miejscowym zaawansowaniu choroby, nie miały wpływu na wyniki leczenia podobnie jak **płeć** pacjenta.

Analiza późnych powikłań. Obecność choroby nowotworowej zlokalizowanej w mózgu oraz dysfunkcje, do jakich ona prowadzi, szczególnie wodogłowie, powodują uszkodzenie prawidłowej tkanki nerwowej oraz zaburzenia endokrynologiczne [27–29]. Zastosowanie radioterapii na obszar nadsiodłowy mózgu może powodować trwałe uszkodzenie funkcji wydzielniczej osi podwzgórzowo-przysadkowej [30]. U dzieci uszkodzenia te manifestują się wyraźniej niż u dorosłych ze względu na trwający wzrost i dojrzewanie organizmu. W grupie dzieci napromienianych na obszar całego mózgu dawką średnią 35 Gy zaburzenia wzrostu wystąpiły u ponad 56%. W prezentowanym materiale potwierdzono korelację młodsze go wieku w chwili napromieniania ze zwiększeniem częstości przypadków zahamowania wzrostu, z których ponad połowa wystąpiła w najmłodszej grupie dzieci. Wszystkie przypadki zaobserwowano w grupie napromienianej na obszar całej osi mózgowo-rdzeniowej, co przemawia za dodatkowym toksycznym wpływem radioterapii rdzenia kręgowego na chrząstki wzrostowe trzonów kręgowych [31, 32].

W analizowanej grupie ujawniły się również zaburzenia endokrynologiczne wymagające substytucji hormonów tarczycowych oraz hormonów płciowych. Niedobór gonadotropin opisywany jest w literaturze jako drugi pod względem częstości deficytów po radioterapii, po podaniu dawek wyższych niż 40–50 Gy [30]. W opisywanej grupie chorych występował on z równą częstością, co potrzeba włączenia tyroksyny.

Powikłaniem, które może wystąpić po radioterapii, jest niedosłuch związany z przekroczeniem dawki 35–45 Gy na obszar ucha wewnętrznego [30, 33, 34]. W analizowanym materiale nie stwierdzono zależności wystąpienia niedosłuch-

chu od obszaru napromieniania ani od wieku dziecka. Paradoksalnie stwierdzono zwiększony odsetek występowania niedosłuchu w okresie, w którym stosowano technikę planowania 3D, z ochroną narządów krytycznych. Wspólniejącym czynnikiem odpowiedzialnym za powikłanie okazało się wprowadzenie do leczenia protokołów chemioterapii zawierających ototoksyczną cisplatynę. W niektórych publikacjach rozpatruje się możliwość synergistycznej toksyczności cisplatyny skojarzonej z radioterapią [34]. W analizie statystycznej potwierdzono korelację wystąpienia niedosłuchu z zastosowaniem chemioterapii z cisplatyną.

Najistotniejszym późnym powikłaniem jest upośledzenie rozwoju umysłowego, a głównie funkcji zapamiętywania, kojarzenia i szybkiego myślenia. W piśmiennictwie polskim zaburzenia funkcjonowania intelektualnego i psychospołecznego opisała Korzeniewska na podstawie materiału Centrum Zdrowia Dziecka, liczącego 350 dzieci po kompleksowym leczeniu guzów mózgu [35]. Pewne deficyty umysłowe i pogorszenie wyników testu ilorazu inteligencji (IQ) mogą być wywołane przez sam guz mózgu i operację, nawet bez zastosowania uzupełniającej radioterapii [27, 28]. Jednak przeważnie nieodwracalne, a czasami postępujące uszkodzenia są związane z napromienianiem. Zasadniczy wpływ ma tu dawka, objętość napromienianego obszaru i wiek dziecka w czasie radioterapii [30, 36]. W pracach oceniających funkcje intelektualne dzieci napromienianych na obszar OUN z powodu rdzenia płodowego mózdzku stwierdzano ciągle postępowanie deficytów w miarę upływu czasu od zakończenia radioterapii [37–39]. Natomiast przy zastosowaniu miejscowej radioterapii u dzieci z rozpoznaniem wyściółczaka nie zaobserwowano trendu pogarszania się wyników wykonywanych regularnie testów badających inteligencję [37, 40]. W obserwacjach von Hoff u dzieci z rozpoznaniem wyściółczaka po miejscowej radioterapii do dawki 54 Gy średnia ocena pełnej skali ilorazu inteligencji (FSIQ) była w zakresie normy. Deficyty intelektualne dotyczyły wybiórczo czytania, pamięci i szybkości procesów myślowych, natomiast dobre rezultaty dzieci osiągały w testach werbalnych ilorazu inteligencji (VIQ), np. rozumienia ze słuchu [40].

Również w analizowanej grupie pacjentów widoczne jest ponad dwukrotne zmniejszenie częstości występowania upośledzenia umysłowego u dzieci leczonych z zastosowaniem radioterapii konformalnej. Nie dysponowano testami ilorazu inteligencji u wszystkich chorych, zwłaszcza tych, którzy byli napromieniani w okresie wcześniejszym, jednak w większości przypadków dysponowano informacjami odnośnie ukończonej szkoły i ewentualnie podjętej pracy. Przedstawiony w analizie odsetek ponad 18% studiujących pacjentów jest zaskakująco wysoki i wydaje się nie odbiegać od średniej krajowej. Jednak, pomimo iż wielu pacjentów rozpoczęło studia wyższe, nie pracuje prawie połowa opisywanej grupy, a kilku chorych wymaga stałej opieki rodziców. Jak zaobserwowała Korzeniewska,

oprócz obniżenia funkcjonowania intelektualnego wpływ na sytuację ozdrowieńców ma szereg innych czynników, jak konieczna izolacja podczas długotrwałego leczenia, ograniczone uczestnictwo w otwartej społeczności, zmiany relacji rodzinnych. Wszystkie te czynniki powodują obniżenie samodzielności i zaradności życiowej [35].

Oddzielnym problemem jest młody wiek dziecka poddanego radioterapii. We wszystkich analizach jest to czynnik negatywny. Różni autorzy przyjmują inną granicę pułapu wieku, poniżej którego zwiększa się częstość powikłań intelektualnych, wynoszącego 3, 5, a nawet 9 lat [30, 37, 41]. W prezentowanym materiale krytyczny okazał się wiek poniżej 4 lat z prawie 3-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia upośledzenia umysłowego w tym przedziale wiekowym.

Wnioski

1. Zastosowanie radioterapii w ramach skojarzonego leczenia dzieci z wyściółczakiem mózgu pozwoliło na osiągnięcie wyników porównywalnych z przedstawianymi przez autorów z wiodących ośrodków europejskich.
2. Zaobserwowano różnicę w czasie przeżycia całkowitego i bez progresji choroby na korzyść leczenia w latach 1997–2005 z wykorzystaniem technik planowania 3D, nie była to jednak różnica istotna statystycznie.
3. Wyeliminowanie zastosowania elektywnego napromieniania osi mózgowo-rdzeniowej nie spowodowało znamiennej zmiany statystycznie wzrostu częstości rozsiewu.
4. Jedynym istotnym statystycznie negatywnym czynnikiem prognostycznym okazał się młody wiek dzieci (< 4 roku życia).
5. Późne powikłania popromienne, jak upośledzenie rozwoju umysłowego i zaburzenie wzrostu, obserwowane były statystycznie częściej u dzieci małych < 4 roku życia.
6. Zastosowanie radioterapii konformalnej oraz ograniczenie obszaru napromieniania doprowadziło do zmniejszenia odsetka późnych powikłań, szczególnie zaburzeń wzrostu i opóźnienia rozwoju umysłowego. Wykazano związek wystąpienia niedosłuchu z zastosowaniem cisplatyny w programach chemioterapii.

Podziękowania

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania Pani Profesor Danucie Perek wraz z całym zespołem Kliniki Onkologii Centrum Zdrowia Dziecka za udostępnienie dokumentacji medycznej pacjentów.

Dr n. med. Katarzyna Pędziwiatr

Zakład Radioterapii
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Wawelska 15, 02-061 Warszawa

Otrzymało: 16 marca 2012 r.

Przyjęto do druku: 22 marca 2012 r.

Piśmiennictwo

1. Chojnacka M, Skowrońska-Gardas A. Aktualne poglądy na temat zastosowania radioterapii w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego u dzieci. *Nowotwory J Oncol* 2006; 56: 459–466.
2. Perek D, Roszkowski M. *Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dzieci, diagnostyka i leczenie*. Wyd. I. Warszawa: Fundacja NEURONET, 2006.
3. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Soc C* 1958; 53: 457–487.
4. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J Roy Stat Soc B* 1972; 34: 187–220.
5. McGuire C, Sainani K, Fisher PG i wsp. Both location and age predict survival in ependymoma: a SEER study. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 65–69.
6. Schild SE, Nisi K, Scheithauer BW i wsp. The results of radiotherapy for ependymomas: the Mayo Clinic experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 42: 953–958.
7. Merchant TE, Haida T, Wang MH i wsp. Anaplastic ependymoma: treatment of pediatric patients with or without craniospinal radiation therapy. *J Neurosurg* 1997; 86: 943–949.
8. Paulino AC, Wen BC, Buatti JM i wsp. Intracranial ependymomas an analysis of prognostic factors and patterns of failure. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 117–122.
9. Timmermann B, Kortmann RD, Kuhl J i wsp. Combined postoperative irradiation and chemotherapy for anaplastic ependymomas in childhood: results of the German prospective trials HIT 88/89 and HIT 91. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 46: 287–295.
10. Mansur DB, Perry A, Rajaram V i wsp. Postoperative radiation therapy for grade II and III intracranial ependymoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 61: 387–391.
11. Jaing TH, Wang HS, Tsay PK i wsp. Multivariate analysis of clinical prognostic factors in children with intracranial ependymomas. *J Neurooncol* 2004; 68: 255–261.
12. Skowrońska-Gardas A. Badania nad skutecznością radioterapii nowotworów ośrodkowego układu nerwowego u dzieci. Rozprawa habilitacyjna. *Nowotwory* 1999; 49: 289–300.
13. Timmermann B, Kortmann RD, Kuhl J i wsp. Role of radiotherapy in anaplastic ependymoma in children under age 3 years: results of the prospective German brain tumor trials HIT-SKK 87 and 92. *Radioth Oncol* 2005; 77: 278–285.
14. Conter C, Carrie C, Bernier V i wsp. Intracranial ependymomas in children: Society of Pediatric Oncology experience with postoperative hyperfractionated local radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009; 74: 1536–1542.
15. Merchant TE, Li C, Xiong X i wsp. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric Ependymoma: prospective study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 258–266.
16. Grundy RG, Wilne SA, Weston CL. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for intracranial ependymoma in children: the UKCCSG/SIOP prospective study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 696–705.
17. Messahel B, Ashley S, Saran F i wsp. Relapsed intracranial ependymoma in children in the UK: patterns of relapse, survival and therapeutic outcome. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1815–1823.
18. Vanuytsel Luc, Brada Michael. The role of prophylactic spinal irradiation in localized intracranial ependymoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1991; 21: 825–830.
19. Figarella-Branger D, Civatte M, Bouvier-Labit C i wsp. Prognostic factors in intracranial ependymomas in children. *J Neurosurg* 2000; 93: 605–613.
20. Duffner PK, Krischer JP, Sanford RA. Prognostic factors in infants and very young children with intracranial ependymomas. *Pediatr Neurosurg* 1998; 28: 215–222.
21. Korshunov A, Golanov A, Sycheva R i wsp. The histologic grade is a main prognostic factor for patients with intracranial ependymomas treated in the microneurosurgical era. *Cancer* 2004; 100: 1230–1237.
22. McLaughlin MP, Marcus RB, Buatti JM i wsp. Ependymoma: results, prognostic factors and treatment recommendations. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 40: 845–850.
23. Grill J, Le Deley MC, Gambarelli D i wsp. Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age: a multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1288–1296.
24. Foreman NK, Love S, Thorne R. Intracranial ependymomas: analysis of prognostic factors in a population-based series. *Pediatr Neurosurg* 1996; 24: 119–125.
25. Agaoglu FY, Ayan I, Dizdar Y i wsp. Ependymal tumors in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 298–303.
26. Pollack IF, Gerszten PC, Martinez JA i wsp. Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognosis factors. *Neurosurgery* 1995; 655–667.
27. Beebe DW, Ris MD, Armstrong FD i wsp. Cognitive and adaptive outcome in low-grade pediatric cerebellar astrocytomas: evidence of diminished cognitive and adaptive functioning in National Collaborative Research Studies (CCG 9891/POG 9130). *J Clin Oncol* 2005; 23: 5198–5204.
28. Grill J, Viguier D, Kieffer V i wsp. Critical risk factors for intellectual impairment in children with posterior fossa tumors: the role of cerebellar damage. *J Neurosurg Pediatrics* 2004; 101: 152–158.
29. Merchant TE, Williams T, Smith JM i wsp. Preirradiation endocrinopathies in pediatric brain tumor patients determined by dynamic tests of endocrine function. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 54: 45–50.
30. Merchant TE, Conklin HM, Wu S i wsp. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine and hearing deficits. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3691–3697.
31. Hartley KA, Li C, Laningham FH i wsp. Vertebral body growth after craniospinal irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008; 70: 1343–1349.
32. Paulino AC, Constine LS, Rubin P i wsp. Normal tissue development, homeostasis, senescence and the sensitivity to radiation injury across the age spectrum. *Semin Radiat Oncol* 2010; 20: 12–20.
33. Hua C, Bass JK, Khan R i wsp. Hearing loss after radiotherapy for pediatric brain tumors: effect of cochlear dose. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008; 72: 892–899.
34. Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A i wsp. Radiation therapy and hearing loss. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010; 76, suppl.: S50–S57.
35. Korzeniewska J, Perek-Polnik M, Drogosiewicz M i wsp. Zaburzenia funkcjonowania intelektualnego i psychospołecznego u pacjentów po kompleksowym leczeniu nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. *Onkol Pol* 2008; 11: 65–69.
36. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A i wsp. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol* 2004; 5: 399–408.
37. Fouladi M, Gilger E, Kocak M i wsp. Intellectual and functional outcome of children 3 years old or younger who have CNS malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7152–7160.
38. Spiegler BJ, Bouffet E, Greenberg ML i wsp. Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol* 2004; 22: 706–713.
39. Ris MD, 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: 3470–3476.
40. von Hoff K, Kieffer V, Habrand J-L i wsp. Impairment of intellectual functions after surgery and posterior fossa irradiation in children with ependymoma is related to age and neurologic complications. *BMC Cancer* 2008; 8: 15.
41. Conklin HM, Li C, Xiong X i wsp. Predicting change in academic abilities after conformal radiation therapy for localized ependymoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3965–3970.