

## Artykuł na zaproszenie Redakcji

### Zastosowanie radiochirurgii stereotaktycznej techniką CyberKnife u pacjentów pediatrycznych z nowotworami złośliwymi centralnego układu nerwowego

Cole A. Giller<sup>1</sup>, Brian D. Berger<sup>1</sup>, Janice L. Delp<sup>1</sup>, Daniel Bowers<sup>2</sup>

*Pomimo że radiochirurgia stereotaktyczna (Stereotactic radiosurgery – SRS) została zaakceptowana jako metoda leczenia guzów mózgu u dzieci, istnieją czynniki ograniczające jej powszechne zastosowanie. Należy wśród nich wymienić trudności związane z unieruchomieniem małych dzieci, nierzadko wymagające zastosowania znieczulenia ogólnego, oraz cechy charakterystyczne dla niektórych guzów mózgu u dzieci, wiążące się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia martwicy popromiennej. Systemem radiochirurgicznym CyberKnife nie wymaga unieruchomienia i jest bardzo precyzyjny, dzięki czemu umożliwia, przynajmniej potencjalnie, uniknięcie wymienionych problemów. W poniższej pracy przedstawiamy zalety zastosowania tej metody terapeutycznej w grupie pacjentów pediatrycznych, omawiamy zagadnienia związane wybiórczo z jej zastosowaniem u dzieci i wstępne wyniki zaobserwowane w grupie 21 leczonych pacjentów.*

**Słowa kluczowe:** radiochirurgia stereotaktyczna, pediatria, nowotwory ośrodkowego układu nerwowego

#### Wstęp

Zastosowanie promieniowania w leczeniu guzów mózgu u dzieci ma aż trzy tragiczne aspekty. Najbardziej oczywisty spośród nich to niesprawiedliwość losu, skazującego tak małe dzieci na cierpienie związane z tak straszną chorobą. Drugi tragiczny aspekt wynika z faktu, że w przypadku dzieci guzy mózgu mają bardziej złośliwy przebieg i są bardziej agresywne, niż w grupie pacjentów dorosłych, jak ma to miejsce w grupie najczęściej spotykanych u dzieci guzów litych [1, 2]. Wreszcie trzeci problem – u małych dzieci stosowanie radioterapii, która mogłaby stanowić podstawowy element leczenia, jest praktycznie niemożliwe ze względu na bardzo znaczne ryzyko wystąpienia w późniejszym życiu znamienych deficytów w zakresie funkcji poznawczych [1, 3-6]. Z tego też względu u małych dzieci przyjęto ograniczać stosowane techniki leczenia do chirurgii i chemioterapii, licząc na przedłużenie życia do czasu, gdy ośrodkowy układ nerwowy dojrzeje na tyle, aby umożliwić prowadzenie radioterapii. W związku z tym onkolodzy dziecięcy znajdują się w bardzo trudnej sytuacji – muszą leczyć wysoce złośliwe nowotwory u bardzo małych dzieci, dysponując ograniczonym zasobem metod terapeutycznych.

Radiochirurgia stereotaktyczna (*stereotactic radiosurgery – SRS*) w leczeniu guzów mózgu u dzieci nie stano-

wi nowości i była już przedmiotem badań onkologów. Ponieważ w przypadku SRS zdrowe tkanki otaczające obszar napromieniowany otrzymują bardzo niewielkie dawki promieniowania, ryzyko uszkodzenia struktur korowych i spowodowania deficytów w zakresie funkcji poznawczych powinno być znikome. Z tego względu liczne ośrodki pediatryczne wprowadziły SRS jako metodę leczenia [7-27].

Wiele ośrodków zdecydowało się na wykorzystywanie w leczeniu guzów mózgu u dzieci metod wymagających unieruchomienia w ramie, takich jak technika Gamma Knife. Dokonując takiego wyboru kierowano się zapewne tym, że zastosowanie technik SRS wymaga ogromnej precyzji. Niemniej technika Gamma Knife nie może być wykorzystywana w leczeniu niemowląt, ponieważ delikatna struktura kostna czaszki niemowlęcia uniemożliwia unieruchomienie w ramie stereotaktycznej. Ponadto unieruchomienie niemowlęcia z wykorzystaniem ramy wymaga zastosowania znieczulenia ogólnego, co z kolei powoduje dalsze problemy, takie jak pooperacyjne wymioty, możliwość zamknięcia światła rurki intubacyjnej oraz podgłośniowy obrzęk krtani po ekstubacji. Ryzyko związane z wymienionymi powikłaniami nasilane jest dodatkowo przez ograniczenie dostępu zespołu anestezjologicznego do dróg oddechowych pacjenta ze względu na unieruchomienie w ramie [16, 28]. Istotny wpływ wymienionych problemów na bezpieczeństwo zabiegu został opisany w doniesieniu z roku 1995 [29], w którym przedstawiono cztery istotne powikłania anestezjologiczne, zaobserwowane w grupie 68 dzieci poddawanych procedurom typu SRS z unieruchomieniem w ramie.

Problem ten próbowano rozwiązać, stosując nieinwazyjne urządzenia służące do unieruchomienia głowy

<sup>1</sup> Baylor Radiosurgery Center  
Baylor University Medical Center  
Dallas, USA

<sup>2</sup> Department of Pediatrics  
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas  
Dallas, USA

pacjenta podczas SRS. Jednakże urządzenia wykorzystujące zaczepty nazębne z odlewem zgryzu (takie jak unieruchomienie metodą Greitza-Bergstroma lub z zastosowaniem ramy Gilla-Thomasa-Cosmana) nie mogą być stosowane u niemowląt i małych dzieci wymagających znieczulenia ogólnego [30, 31]. Z kolei wykorzystanie takiego urządzenia jak stereoadaptor typu Latinen, szeroko stosowanego u dorosłych, niesie w sobie trudne do oceny ryzyko związane z ciasnym mocowaniem miękkiej czaszki dziecka, a opisywane odchylenia podczas napromieniania sięgają aż 3,75 mm [32, 33]. Nawet zaprojektowana specjalnie z myślą o pacjentach pediatrycznych rama typu Boston, w przypadku której unieruchomienie uzyskuje się dzięki zastosowaniu specjalnie projektowanych modułów potylicznych i bródkowych, a która umożliwia zastosowanie SRS w wysokich dawkach w zaledwie kilku frakcjach, nie jest polecana podczas SRS jedną frakcją ze względu na to, że obserwowane odchylenia sięgają nawet kilku milimetrów [34].

A zatem, chcąc wykorzystać technikę SRS u dzieci, potrzebne jest dokładnie to, co może zaoferować technika CyberKnife – system napromieniania bez wykorzystania ramy unieruchamiającej, o stopniu dokładności zbliżonym do technik SRS wykorzystujących unieruchomienie w ramie [35, 36]. Założenie to zostało potwierdzone w praktyce, przydatność techniki CyberKnife SRS w leczeniu dzieci została dowiedziona [37], a wstępne doświadczenia kliniczne na grupie pacjentów pediatrycznych z guzami mózgu zostały już opublikowane [38].

### Dobór chorych

Dobór dzieci do leczenia techniką SRS powinien przebiegać podobnie jak dobór pacjentów dorosłych. Guz musi zawierać pewną składową ogniskową umożliwiającą precyzyjne określenie pola i musi być na tyle niewielki, aby nie uniemożliwić zastosowania skutecznych dawek napromieniania. Należy również rozważyć przewidywane przeżycie chorego oraz jego stan ogólny, jak również racjonalne przesłanki przemawiające za skutecznością bądź nieskutecznością leczenia.

Jesteśmy przekonani, że specyficzne cechy nowotworów mózgu u dzieci wymagają przedstawienia propozycji zastosowania techniki SRS specjalnie powołanemu kolegium, w skład którego powinni wchodzić różni specjaliści: onkolodzy dziecięcy, neurochirurdzy, radioterapeuci, patolodzy, neurologi oraz pracownicy opieki społecznej. Zaletą takiego postępowania jest możliwość natychmiastowego przeanalizowania wszelkich niuansów leczenia z punktu widzenia potrzeb pacjenta pediatrycznego, z uwzględnieniem zagadnień z zakresu patologii oraz charakterystycznej dla dzieci odpowiedzi na leczenie. Co więcej, takie kolegia stanowią często jedyny sposób prowadzenia kontrolowanych badań klinicznych u dzieci oraz zapewniają specyficzne dla pediatrii wsparcie społeczne i psychologiczne niezbędne rodzinie dziecka z rozpoznaniem guza mózgu.

Biorąc pod uwagę stopień złożoności napotykaną podczas leczenia dzieci oraz różnorodność metod leczenia

stosowanych w ośrodkach pediatrycznych, celem lekarzy powinno być wykorzystanie techniki SRS raczej jako jednego z elementów strategii leczenia niż jako jedynej metody postępowania.

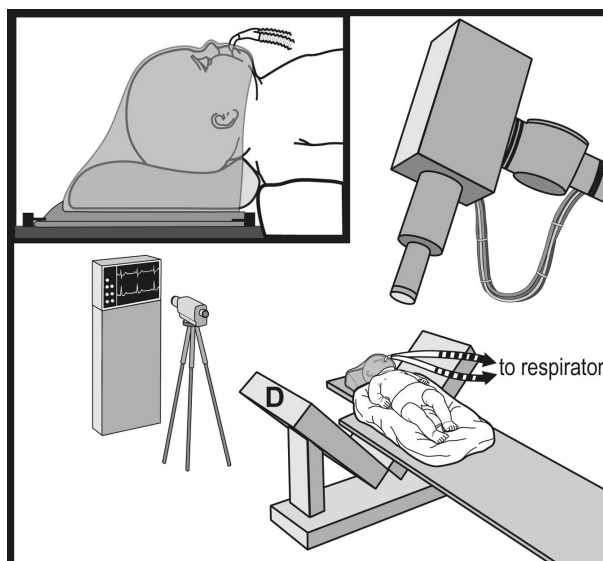
### Rozmowa z rodzicami i zgoda na leczenie

Omawianie postępowania i uzyskiwanie zgody na procedury typu SRS powinno być zbliżone do postępowania wdrażanego w przypadku procedur chirurgicznych, z uwzględnieniem szczerzej rozmowy z rodzicami lub opiekunami dziecka i wyjaśnieniem skierowanym do pacjenta sformułowanym w sposób odpowiedni do wieku i dostosowanym do prezentowanej przez dziecko zdolności pojmowania tak ważnych kwestii. Ryzyko wystąpienia kolejnego nowotworu spowodowanego napromienianiem jest w przypadku bardzo małych pacjentów niesłyszalne istotne, a informacja na ten temat powinna być zawarta w piśmie zgodzie na leczenie przygotowanej dla rodziców lub opiekunów. Istotne jest zadbanie o akcenty „przyjazne dzieciom”, takie jak książeczki dla dzieci, odpowiednio dobrane plakaty, muzyka, zabawki i odpowiednie nastawienie personelu – jest to bardzo doceniane przez dzieci i – w jeszcze większym stopniu – przez rodziców.

### Znieczulenie

Zastosowanie radiochirurgii typu CyberKnife u starszych dzieci nie odbiega, w praktyce, od techniki stosowanej u dorosłych. Istotne różnice dotyczą natomiast leczenia niemowląt i dzieci młodszych. Ponieważ, stosując technikę SRS typu CyberKnife, nie ma konieczności zapewnienia sztywnego unieruchomienia głowy, większość dorosłych pacjentów nie odczuwa dyskomfortu podczas napromieniania i znieczulenie ogólne nie jest konieczne. To samo dotyczy starszych dzieci i, czasami, młodszych dzieci. Obserwowaliśmy w pełni udany przebieg napromieniania bez zastosowania znieczulenia ogólnego nawet w przypadku pięcioletnich pacjentów. Niemniej doskonała precyzja lokalizowania zmian wykazywana przez system CyberKnife nie wystarcza do bezpiecznego napromienienia płaczącego niemowlęcia, a zatem w przypadku niemowląt i młodszych dzieci konieczne jest zastosowanie znieczulenia ogólnego. Znieczulenie zwiększa ryzyko i stopień złożoności procedury i powinno być dokładnie omówione z rodzicami, jak również uwzględnione w zgodzie na sam zabieg.

Ponieważ większość pomieszczeń, w których wykonywane są procedury typu SRS, znajduje się w znacznym oddaleniu od bloków operacyjnych, należy bardzo dokładnie zaplanować transport chorego. W niektórych ośrodkach wprowadzenie do znieczulenia przeprowadza się w oddaleniu od pomieszczeń, w których wykonuje się SRS, następnie przewozi uśpionego pacjenta celem napromieniania i wraca do zakładu anestezjologii, gdzie chory jest wybudzany. W innych ośrodkach wprowadzenie do znieczulenia odbywa się w pomieszczeniu do SRS, a samo wybudzenie odbywa się już w innym otoczeniu. Bez względu na to, które z tych rozwiązań zostanie wybra-



**Ryc. 1.** Schematyczny rysunek przedstawiający zastosowanie radiochirurgii techniką CyberKnife u niemowląt. W niektórych przypadkach stosuje się maskę (zbliżenie na górze po lewej stronie). Detektor promieniowania oznaczono literą D. (Ta rycina oraz fragmenty rycin 2, 3 i 4 przedrukowane zostały za zgodą; pierwotnie były one opublikowane w pracy Giller i wsp.. Feasibility of radiosurgery for malignant brain tumours in infants: preliminary report. *Neurosurgery* 2004; 55: 916-925)

ne, należy dokładnie przećwiczyć transport chorego i zaplanować zakres czynności wykonywanych przez poszczególnych członków zespołu celem uniknięcia jakiegokolwiek wypadku.

Należy również mieć na uwadze inne zagadnienia z zakresu anestezjologii pediatrycznej. Niektóre z nich wynikają z faktu, że anestezjolog nie może być obecny przy pacjencie podczas trwania napromieniania, a zatem również w trakcie znieczulenia. Należy bezwzględnie pamiętać o monitorowaniu temperatury ciała pacjenta, ponieważ pomieszczenia do SRS są wyizolowane. Konieczne jest również monitorowanie parametrów życiowych, czy to z zastosowaniem kamery wideo, czy też dzięki bezpośredniej obserwacji. Należy także opracować protokół uzyskiwania szybkiego dostępu do chorego. Kolejne istotne zagadnienia anestezjologiczne to hiperwentylacja i diureza. Wskazane jest, aby w trakcie obrazowania i napromieniania końcowo-wydechowe stężenie dwutlenku węgla nie ulegało wahaniom, co pozwala zapobiec przemieszczeniom tkanki mózgowej w obrębie jamy czaszki, które mogłyby zachwiać stereotaktycznym systemem naprowadzania.

Znieczulenie do napromieniania dzieci techniką SRS nastęrcza wiele trudności – wykonywane jest u bardzo młodych pacjentów z bardzo ciężkimi schorzeniami neurologicznymi, wymaga pozostawiania znieczulonych chorych w pomieszczeniu bez bezpośredniego nadzoru anestezjologa oraz wymusza transportowanie znieczulonych chorych. W naszym przekonaniu postępowanie to wymaga ścisłej współpracy ze strony anestezjologów o dużym doświadczeniu w zakresie znieczulania dzieci.

### Unieruchomienie

Unieruchomienie podczas obrazowania i napromieniania jest w przypadku dzieci starszych takie samo, jak

w przypadku osób dorosłych – stosowana jest przygotowana na miarę maska unieruchamiająca głowę i szyję. W przypadku dzieci wymagających znieczulenia ogólnego, maska taka umożliwi umiejscowienie rurki intubacyjnej bez zmian ułożenia [37]. Problemy pojawiają się u najmłodszych dzieci, ze względu na to, że w ich przypadku głowa jest duża w stosunku do tułowia. Z tego względu sama maska może nie być wystarczająca dla unieruchomienia. W takich przypadkach uzyskiwaliśmy skuteczne unieruchomienie, stosując worek typu VacLock, unieruchamiający tułów, łączony z maską i węzłowiem typu Timo (Rys. 1) [37].

### Obrazowanie

Obrazowanie z zastosowaniem tomografii komputerowej używane podczas napromieniania oraz obrazowanie z zastosowaniem magnetycznego rezonansu jądrowego mające na celu ocenę samego nowotworu powinno być wykonywane z kontrastem, nawet jeżeli uzyskanie dostępu dożylnego stanowi istotny problem techniczny. W naszym doświadczeniu w przypadku małych dzieci, które mają niewielkie głowy i których struktury anatomiczne są delikatne, skuteczniejsze wydaje się być zastosowanie cieńszych przekrojów oraz wykorzystanie techniki fuzji obrazów. W celu uzyskania niezbędnych do napromieniania radiogramów oraz niezbędnych do planowania leczenia obrazów CT, mając na uwadze charakterystyczne dla wieku dziecięcego stosunkowo cienkie kości czaszki, konieczne może być zmniejszenie stosowanego kilowoltażu.

### Moc dawki

W większości ośrodków uważa się, że dawki napromieniania stosowane w radiochirurgii dorosłych mogą być bezpiecznie stosowane u starszych dzieci [7-14], ale istnieje

zaledwie kilka doniesień dotyczących doboru dawek w jednokrotnym napromienianiu techniką SRS u niemowląt i małych dzieci. W początkowym okresie naszych badań, prowadząc napromienianie dzieci, ograniczyliśmy dawki stosowane u dorosłych o około 25% ze względu na brak jakichkolwiek danych w piśmiennictwie dotyczących dawkowania, jak również ze względu na możliwość uszkodzenia znacznie wrażliwszego dziecięcego mózgu. Jednak stopniowo przyjęliśmy bardziej agresywną postawę, wprowadzając strategię zbliżoną do wykorzystywanej u dorosłych. Spowodowane to było złą odpowiedzią na leczenie obserwowaną u kilkorga dzieci leczonych z zastosowaniem niższych dawek oraz stosunkowo niskim odsetkiem występowania martwicy popromiennej [37, 38].

Postępowanie takie pozostaje w zgodzie z zaleceniami przedstawionymi w pracy Smytha i wsp. [39], gdzie postulowane jest, że stosunkowo niska skuteczność SRS obserwowana w leczeniu malformacji tętniczo-żylnych spowodowana była zbyt restrykcyjnym dawkowaniem, jak również z doniesieniem Tanaki i wsp. [40]. Autorzy tej ostatniej pracy, stosując podobne dawki w leczeniu przetok tętniczo-żylnych u dzieci i u dorosłych, obserwowali u tych pierwszych lepsze wyniki. Opierając się na tych – skądinąd odosobnionych – doświadczeniach przyjęliśmy, że mózg dziecka jest jedynie nieznacznie bardziej podatny na popromienny obrzęk i martwicę, niż mózg osoby dorosłej.

### Hipofrakcjonowanie

Guzy mózgu występujące w dzieciństwie są duże i zwykle lokalizują się w obrębie tylnego dołu czaszki lub w innych szczególnie wrażliwych okolicach – na przykład w bezpośredniej bliskości aparatu wzrokowego. Ponadto wiele dzieci kierowanych na SRS było wcześniej leczonych bezskutecznie z zastosowaniem konwencjonalnej radioterapii. Ponieważ wymienione czynniki zwiększają ryzyko popromiennego uszkodzenia mózgu w przypadku zastosowania techniki jednorazowego SRS, nierzadko odwołujemy się do hipofrakcjonowania w celu dostarczenia pełnej dawki w ciągu kilku kolejnych dni, a nie jednorazowo. Należy jednak przyznać, że teoria głosząca, że zastosowanie SRS w kilku frakcjach było równie skuteczne co dawka jednorazowa, a zarazem pozwalało zachować wszelkie korzyści wynikające z konwencjonalnego frakcjonowania, choć jest niewątpliwie atrakcyjna, to jednak nie została nigdy dowiedziona, a optymalne parametry hipofrakcjonowania (dawka całkowita i dawka *per die*) nie są ustalone.

Na początku stosowaliśmy bardzo konserwatywne protokoły hipofrakcjonowania (przykładowo: całkowita dawka 15 Gy podawana była w pięciu kolejnych frakcjach dziennych), ale zachęteni brakiem występowania cech martwicy po napromienianiu oraz zmotywowani zaobserwowanymi częstymi nawrotami obecnie stosujemy schemat, według którego 20–25 Gy podawane jest w 4–5 frakcjach dziennych. Ten schemat hipofrakcjonowania zastosowaliśmy w 8 spośród 38 leczonych dzieci (21%), nie obserwując żadnych trudności związanych z potrzebą co-

dziennego stosowania znieczulenia [38]. Jesteśmy przekonani, że schematy leczenia obejmujące hipofrakcjonowanie, możliwe do zastosowania dzięki technice SRS z zastosowaniem CyberKnife, pozostaną przydatnymi narzędziami stosowanymi w praktyce klinicznej.

### Charakterystyka pacjentów

Postępowanie radiochirurgiczne przeprowadzono w sumie 38 razy u 21 pacjentów pediatrycznych (8/21 chłopców i 13/21 dziewczynek) w wieku od 8 miesięcy do 16 lat. Średnia wieku chorych w momencie zastosowania po raz pierwszy techniki CyberKnife wynosiła 7 lat, a mediana – 6 lat (Tab. I). U trzech chorych rozpoznano *astrocytoma pilocyticum*, u dwóch – *astrocytoma anaplasticum*, u trzech – *ependymoma* (w tym – u dwóch – *anaplasticum*), u czterech – *medulloblastoma*, u jednego chorego – guz typu PNET (*primitive neuroectodermal tumour*), u trzech – *craniopharyngioma*, u trzech – atypowe guzy typu *teratoid-rhabdoid*, u jednego – *pineoblastoma* i u jednego – *meningioma*. Ponadto 10/21 chorych poddanych było wcześniej radioterapii z zastosowaniem wiązek zewnętrznych na obszary ostatecznie leczone z zastosowaniem techniki SRS. Średni odstęp czasu pomiędzy radioterapią a zastosowaniem techniki SRS wyniósł 2,6 roku  $\pm$  2,2 roku. 16/21 chorych otrzymało chemioterapię, 20/21 poddano operacjom resekcyjnym, a 12/21 przeszło dwa lub więcej zabiegów operacyjnych. Dodatkowo 14/21 otrzymało dodatkowe leczenie z powodu rezydualnych mas guza po operacji, a 4/21 poddano leczeniu z powodu nawrotu choroby.

Tab. I. Rozkład wieku w grupie 21 chorych leczonych techniką SRS z zastosowaniem CyberKnife w University of Texas Southwestern Medical Center w Dallas [37, 28]

Zakres wieku w latach	Liczba chorych
$\leq 3$	6
4-6	6
7-9	2
10-12	3
13-16	4

### Charakterystyka techniki SRS

Średnia liczba procedur przeprowadzonych u jednego chorego wyniosła 1,8 (zakres: 1–7), przy czym u 7/21 chorych przeprowadzono więcej niż jedną procedurę, a u 6/21 przeprowadzono SRS więcej niż jednej zmiany. Średnio naświetlana objętość wyniosła 10,7 cm<sup>3</sup> (zakres: 0,06–103 cm<sup>3</sup>), średnia liczba stosowanych ścieżek wyniosła 2,4, a średnia liczba wiązek – 127. Średnia dawka na margines wyniosła 18,8 Gy (zakres 9,2–50 Gy, mediana 1 Gy), a średnia marginalna linia izodozy wyniosła 57% (zakres 35–90%, mediana 60%). W sumie 27/38 procedur SRS dostarczono, stosując jedną frakcję, a 8/38 – stosując

3–5 frakcji. Troje chorych z rozpoznaniem *craniofaryngioma* leczono z zastosowaniem konwencjonalnego frakcjonowania.

## Wyniki

Najświeższe wyniki przedstawiliśmy w Tabeli II. Średni okres obserwacji po leczeniu wyniósł 18 miesięcy (zakres: 1–40 miesięcy). Spośród 15/21 pacjentów, którzy nadal żyją, średni okres obserwacji po leczeniu wyniósł 21 miesięcy (zakres: 1–40 miesięcy). Średni czas od pierwszej procedury SRS z zastosowaniem CyberKnife do śmierci w przypadku 6/21 chorych wyniósł 10 miesięcy (zakres: 6–16 miesięcy).

Nie zaobserwowaliśmy zgonów ani komplikacji związanych z zastosowaną techniką leczenia, aczkolwiek śmiertelność w trakcie obserwacji sięgnęła 21% (6/21). Objawowe cechy martwicy po radioterapii zaobserwowano tylko w jednym przypadku – chorego intensywnie leczonego z powodu nawracającego atypowego guza typu *teratoid-rhabdoid*. Bezobjawowe cechy nekrozy po radioterapii zaobserwowano u dwóch kolejnych pacjentów.

Poniżej podajemy przykładowy opis przypadku: chłopiec w wieku jednego roku przeżył krwotok do tylnej jamy i w wyniku biopsji otrzymanej podczas ewakuacji krwiaka rozpoznano glejaka o niskim stopniu rozwoju. Podjęto decyzję o dalszej obserwacji, ale po sześciu miesiącach guz rozrósł się i w kolejnej biopsji rozpoznano *astrocytoma anaplasticum*. Ponieważ guz naciekał nerwy czaszkowe i pień mózgu odstąpiono od agresywnego zmniejszenia

masy guza i skierowano pacjenta na leczenie techniką SRS. Poza utratą słuchu po stronie prawej chłopiec nie miał żadnych innych objawów neurologicznych. Włączono chemioterapię według schematu BCNU, talidomid, imatinib i temozolamid. Ponadto na obszar guza podano 19 Gy w pięciu codziennych frakcjach (3,8 Gy *per die*) do linii izodozy 55% (Ryc. 2). Badanie z zastosowaniem magnetycznego rezonansu jądrowego wykonane po 3 latach od leczenia wykazało pomniejszenie masy guza; pacjent pozostaje bez ubytków neurologicznych.

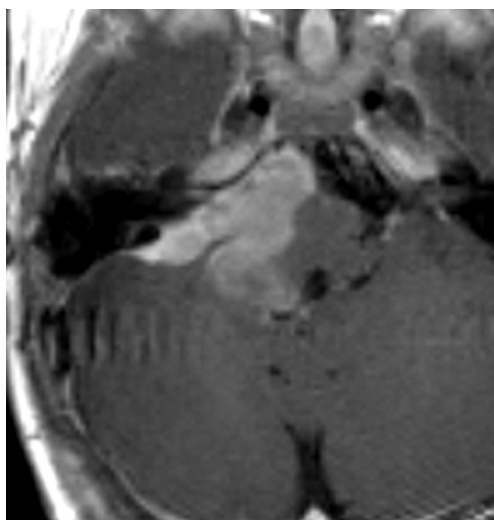
Drugi opis przypadku dotyczy siedmiomiesięcznej dziewczynki, u której wykonano kraniotomię potyliczną celem usunięcia *medulloblastoma* tylnego dołu czaszki. Pooperacyjne badanie z zastosowaniem magnetycznego rezonansu jądrowego wykazało resztkowe obszary zwiększonego wysycenia zinterpretowane jako guz. Dziewczynka otrzymała chemioterapię składającą się z cisplatyny, cyklofosfamidu, etopozydu i winkrystyny. Następnie włączono schemat hipofrakcjonowania składający się z pięciu frakcji po 4 Gy do linii izodozy 55% (Ryc. 3). Pięć miesięcy później pacjentka nie wykazywała żadnych odchyień od normy w badaniu neurologicznym, a w badaniu z zastosowaniem magnetycznego rezonansu jądrowego stwierdzono zmniejszenie masy guza.

## Dyskusja

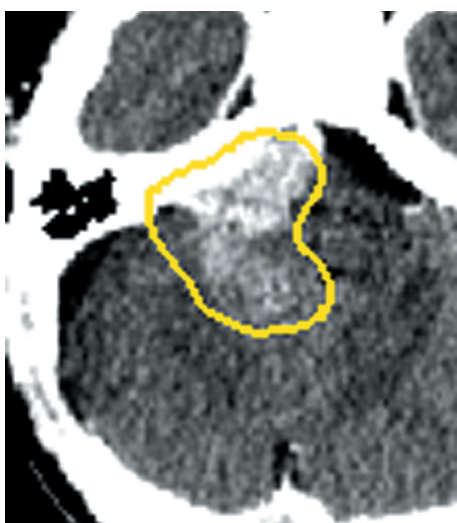
Trudno w oparciu o tak nieliczne grupy chorych wyciągać wnioski dotyczące odpowiedzi poszczególnych typów guzów na leczenie, niemniej odpowiedź na leczenie zaob-

Tab. II. Wyniki leczenia w zależności od rodzaju guza w funkcji regresji masy guza i przeżycia

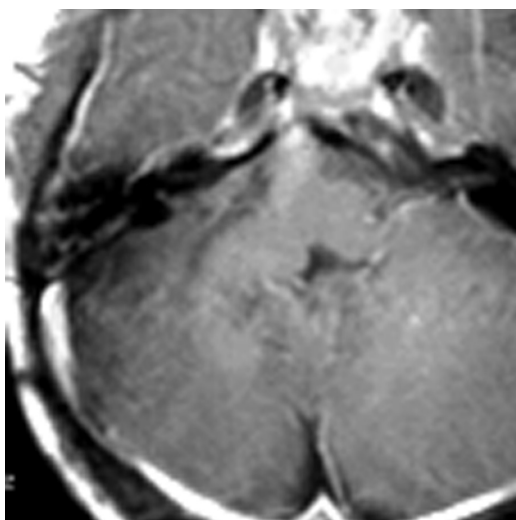
Typ guza	Wyniki
<i>Astrocytoma pilocyticum</i>	Regresję masy guza obserwowano u dwóch spośród trzech chorych po 26 miesiącach, a w trzecim przypadku po miesiącu obserwowano stabilizację rozmiarów guza bez zmian w stanie neurologicznym
<i>Astrocytoma anaplasticum</i>	Regresję masy guza bez zmian stanu neurologicznego obserwowano u jednego spośród tych chorych po 19 miesiącach (Ryc. 2). U drugiego chorego obserwowano bezobjawowe cechy nekrozy po radioterapii z regresją masy guza.
<i>Ependymoma</i>	U pierwszego chorego obserwowano nawrót choroby; chory ten został utracony z obserwacji. Pozostałych dwóch pacjentów zmarło z powodu progresji nowotworu odpowiednio sześć i siedem miesięcy po leczeniu.
<i>Medulloblastoma</i>	Dwoje spośród tych chorych, z niedużymi zmianami, jest w stanie stabilnym odpowiednio 25 i siedem miesięcy po leczeniu. Trzecie dziecko (Ryc. 3) prezentowało początkowo całkowitą odpowiedź na leczenie, ale 1 miesiąc po leczeniu wymagało dalszej terapii z powodu obecności małego guzka nawrotowego. Czwarte dziecko zmarło 16 miesięcy po leczeniu
<i>PNET</i>	Dziecko z guzem typu PNET zmarło z powodu rozlanych zmian nawrotowych dziewięć miesięcy po leczeniu
<i>Craniofaryngioma</i>	U wszystkich trzech pacjentów obserwowano regresję guza bez zmian widzenia 29, 39 i 40 miesięcy po leczeniu
<i>Guz typu rhabdoid</i>	Status leczonego guzka w prawej półkuli mózdzku jest w 28 miesięcy po leczeniu stabilny, ale napromienianie guzka w lewej półkuli mózdzku spowodowało wystąpienie nekrozy związanej z radioterapią. Stan pacjenta poprawia się, a zmiany obserwowane w badaniu techniką magnetycznego rezonansu jądrowego ulegają stopniowej regresji. (Te dramatyczne zjawiska przedstawiono na Ryc. 4.) Drugi chory rozwinął bezobjawową nekrozę po radioterapii z jednoczesną regresją guza, a w badaniu techniką PET nie stwierdzono cech hipermetabolizmu. Trzeci pacjent zmarł siedem miesięcy po leczeniu z powodu progresji nowotworu.
<i>Pineoblastoma</i>	Chory zmarł w 14 miesięcy po leczeniu z powodu wznowy odległej
Oponiak jamy Meckela	W 12 miesięcy po leczeniu u chorej zaobserwowano cechy progresji. Łożę guza po resekcji chirurgicznej napromieniono ponownie, ponieważ podobne zmiany wycinane w obrębie kręgosłupa pacjentki nawracały bez radioterapii



Ryc. 2a



Ryc. 2b



Ryc. 2c

**Ryc. 2.** (a) Obraz uzyskany z zastosowaniem tomografii komputerowej (osiowej) przedstawiający 18-miesięcznego chłopca z *astrocytoma anaplasticum* przed radiochirurgią. (b) Obraz uzyskany z zastosowaniem tomografii komputerowej (osiowej) u tego samego pacjenta przedstawiający planowanie leczenia i linię izodozy 55%. (c) Obraz uzyskany z zastosowaniem magnetycznego rezonansu jądrowego wykonany w trzy lata po leczeniu (19 Gy podano do linii izodozy 55% w pięciu frakcjach).

serwowano w każdej z grup. Chorzy z *astrocytoma pilocyticum* i *astrocytoma anaplasticum* odpowiedzieli dobrze na radiochirurgię. Wyniki uzyskane przez nas u chorych z guzem typu *medulloblastoma* były mieszane – dwóch chorych odpowiedziało dobrze na leczenie, a u dwóch obserwowano progresję nowotworu. U wszystkich trzech chorych z *craniopharyngioma* uzyskano długoterminową kontrolę, aczkolwiek schemat frakcjonowania zastosowany u tych chorych bardziej odpowiada radioterapii stereotaktycznej (SRT), niż SRS [41, 42].

Nasze doświadczenie z guzami typu *rhabdoid tumours* pozwala sądzić, że agresywne leczenie radiochirurgiczne może przyczynić się do uzyskania kontroli, ale jest jeszcze za wcześnie, aby wnioskować, czy kontrola ta może mieć charakter długoterminowy. W przypadku wszystkich trzech chorych z guzami typu *ependymoma*

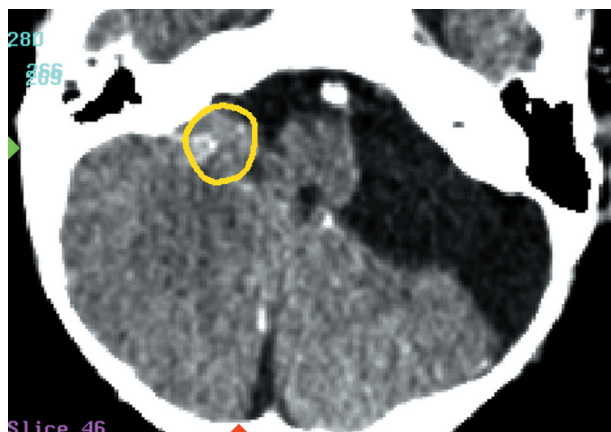


Ryc. 3a

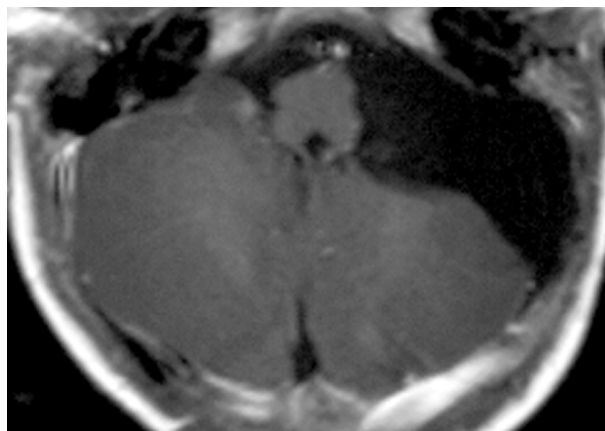


Ryc. 3b

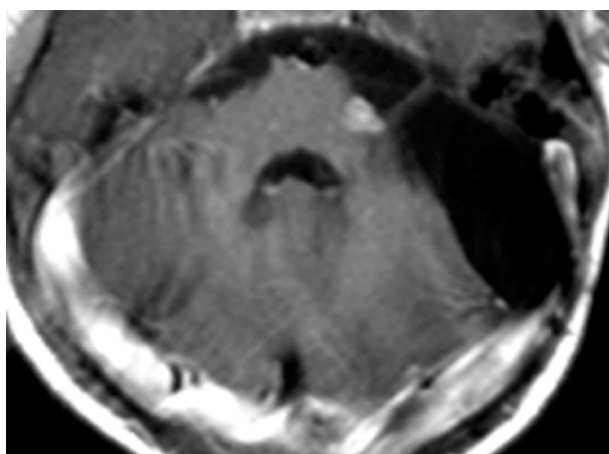
**Ryc. 3.** (a) Obraz uzyskany z zastosowaniem tomografii komputerowej (osiowej) u 7-miesięcznej dziewczynki z rozpoznaniem *medulloblastoma* przed radiochirurgią, ukazujący linię izodozy 55% (b) Obraz uzyskany z zastosowaniem magnetycznego rezonansu jądrowego wykonany w pięć miesięcy po leczeniu (20 Gy podano do linii izodozy 55% w pięciu frakcjach)



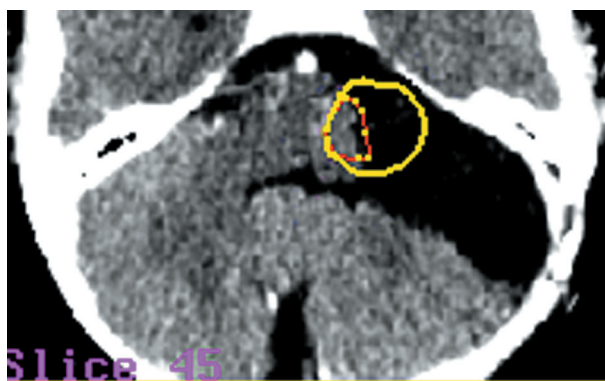
Ryc. 4a



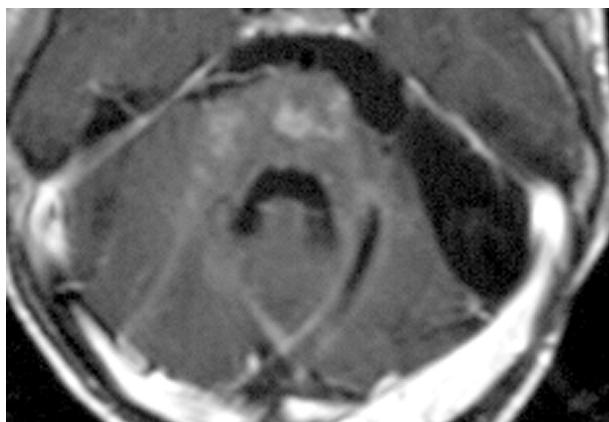
Ryc. 4b



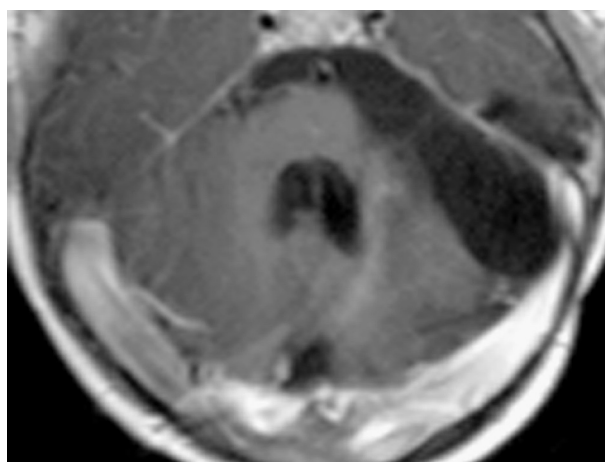
Ryc. 4c



Ryc. 4d



Ryc. 4e



Ryc. 4f

**Ryc. 4.** (a) Obraz uzyskany z zastosowaniem tomografii komputerowej (osiowy) u 9-miesięcznej dziewczynki z rezydualnym guzkiem po resekcji nietypowego guza o charakterze *teratoid-rhabdoid*. Po resekcji guzek uległ powiększeniu. Ukazano linię izodozy 65%. (b) Obraz uzyskany z zastosowaniem magnetycznego rezonansu jądrowego (osiowy) w cztery miesiące po leczeniu chemioterapią i po podaniu 16,5 Gy do linii izodozy 65% w jednej frakcji. Guzek uległ zmniejszeniu. (c) Obraz uzyskany z zastosowaniem magnetycznego rezonansu jądrowego (osiowy) w 19 miesięcy po radiochirurgii po przeciwnej stronie widoczny kolejny guzek. (d) Obraz uzyskany z zastosowaniem tomografii komputerowej (osiowy) ukazujący planowanie ponownego leczenia – napromieniania łoża po resekcji guza (po resekcji guzka po stronie przeciwnej) dawką 24 Gy do linii izodozy 60% (na rycinie na żółto) w czterech frakcjach. (e) Obraz uzyskany z zastosowaniem magnetycznego rezonansu jądrowego (osiowy) siedem miesięcy po drugim zabiegu radiochirurgicznym, ukazujący rozlane zagęszczenia w obrębie pnia mózgu. Pacjentkę przekazano pod opiekę hospicjum (f) Obraz uzyskany z zastosowaniem magnetycznego rezonansu jądrowego (osiowy) trzynaście miesięcy po drugim zabiegu radiochirurgicznym ukazujący ewolucję zagęszczeń. Klinicznie stan pacjentki uległ znacznej poprawie

wyniki leczenia były złe. Pozostaje to w zgodzie z doniesieniami innych autorów [15]. I wreszcie nieudane próby leczenia chorych z guzami typu PNET i *pineoblastoma* stanowią kolejny dowód na to, że technika SRS 1 jest nieskuteczna w przypadku zmian chorobowych o charakterze rozlanym.

Przytoczone wyniki powinny być analizowane w kontekście złośliwego charakteru opisanych nowotworów. 20/21 chorych przeżyło chirurgiczne usunięcie guza, a 12/21 – nawet niejednokrotnie. Ponadto 16/21 chorych leczonych było chemioterapią, a 10/21 konwencjonalną radioterapią, podczas gdy u 3/21 zastosowano wcześniej SRS metodą Gamma Knife.

W kwestii dawek promieniowania oparliśmy się na agresywnych schematach ze względu na to, że wszystkie leczone przez nas guzy miały charakter złośliwy oraz na to, że pacjenci kierowani byli do nas dopiero w razie stwierdzenia niepowodzenia po uprzednim leczeniu. Znajduje to odzwierciedlenie w średniej dawce sięgającej prawie 19 Gy i w zastosowaniu techniki SRS w jednej dawce aż w 71% przypadków planów napromieniania (27/38).

Toksyczność obserwowano jedynie u czworga dzieci, u których wystąpiły cechy nekrozy po napromienianiu, a u których celowo zastosowano bardzo agresywne systemy leczenia ze względu na wybitnie złe rokowanie. Ponieważ guzy typu *rhabdoid tumours* są wybitnie złośliwe [43], u pierwszej chorej w tej grupie zastosowano początkowo zarówno chirurgię i chemioterapię, powstrzymując się od radioterapii, ze względu na jej bardzo młody wiek. Choć w 28 miesięcy po leczeniu rezydualny guzek w mózdku jest – po zastosowaniu techniki SRS – stabilny, to jednak pacjentka rozwinęła cechy martwicy po radioterapii w rejonie drugiego guzka, znajdującego się po przeciwnej stronie, w toku leczenia którego zastosowano chirurgię i, ponownie, technikę SRS. Niemniej 11 miesięcy później zarówno objawy jak i radiologiczne cechy martwicy wycofują się. Nasz drugi chory z *rhabdoid tumour* był również leczony z zastosowaniem agresywnego protokołu dawkowania, w wyniku czego 11 miesięcy po leczeniu doszło do potwierdzonej w badaniu biopsyjnym, lecz klinicznie bezobjawowej, martwicy po napromienianiu. Pacjent ten również otrzymał wcześniej chemioterapię oraz przeżył dwie resekcje chirurgiczne.

U jednego z naszych pacjentów z *astrocytoma anaplasticum* doszło do wznowy miejscowej po trzech resekcjach chirurgicznych, radioterapii, SRS z techniką Gamma Knife oraz chemioterapii. Wyniki najświeższych badań kontrolnych wykonanych w 18 miesięcy po pierwszym leczeniu techniką SRS Cyber Knife wykazały, że jego stan jest stabilny, aczkolwiek zaobserwowano cechy martwicy po napromienianiu.

Pacjent z *ependymoma anaplasticum* również rozwinął wznowę miejscową po pięciokrotnej resekcji chirurgicznej, radioterapii, SRS z techniką Gamma Knife i chemioterapii. Pozostawał w stanie stabilnym z radiologicznymi cechami radioneekrozy, ale niestety został utracony z obserwacji po 10 miesiącach.

Należy ponadto zaznaczyć, że zastosowanie techniki CyberKnife pozwoliło uniknąć znieczulenia ogólnego u 8/21 chorych. Zaskakujący jest fakt, że nawet dzieci pięcioletnie nie wymagały znieczulenia ogólnego.

## Wnioski

Zalety techniki SRS CyberKnife w grupie pacjentów pediatrycznych obejmują możliwość leczenia niemowląt i młodszych dzieci. Zwiększony komfort stosowania, nie wymagający stosowania ramy, umożliwia stosowanie schematów hipofrakcjonowania i zmniejsza częstość stosowania znieczulenia ogólnego. Te zalety są szczególnie istotne u dzieci, ponieważ złośliwy charakter zmian chorobowych oraz techniczna możliwość zapewnienia powtarzalności ustawień podczas napromieniania sprzyjają hipofrakcjonowaniu zamiast stosowania jednorazowego SRS. Dowiedziano, że technika SRS CyberKnife może być stosowana u niemowląt, istnieją już pierwsze doniesienia dotyczące stosunkowo licznych grup pacjentów w tym wieku i wierzymy, że technika SRS CyberKnife stanie się nieocenionym narzędziem w leczeniu tych ciężkich schorzeń u młodych pacjentów.

### Cole A. Giller MD, PhD

Baylor Radiosurgery Center  
Baylor University Medical Center  
3500 Gaston Avenue  
Hoblitzele 1  
Dallas TX 75246  
USA

## Piśmiennictwo

- Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP i wsp. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328: 1725-31.
- Ries LAG, Smith MA, Gurney JG i wsp. (red.). *Cancer incidence and survival among children and adolescents*. United States SEER program 1975-1995, National Cancer Institute. NIH pub No 99-4649. Bethesda: National Institutes of Health, 1999.
- Hoppe-Hirsch E, Brunet L, Laroussinie F i wsp. Intellectual outcome in children with malignant tumors of the posterior fossa: influence of the field of irradiation and quality of surgery. *Child's Nerv Syst* 1995; 11: 340-6.
- Inoue HK, Kohga H, Nakamura M i wsp. Long-term follow-up study of conventional irradiation for brain tumours in children: a role for radiosurgery. *Acta Neurochir* 1994; 62 suppl: 83-8.
- Mostow EN, Byrne J, Connelly RR i wsp. Quality of long-term survivors of CNS tumors of childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 1991; 9: 592-9.
- Walter AW, Mulhern RK, Gajjar A i wsp. Survival and neurodevelopmental outcome of young children with medulloblastoma at St. Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3720-8.
- Baumann GS, Wara WM, Larson DA i wsp. Gamma Knife radiosurgery in children. *Pediatr Neurosurg* 1996; 24: 193-201.
- Colombo F, Benedetti A, Casentini L i wsp. Stereotactic radiosurgery of intracranial tumors in children. *J Neurosurg Sci* 1985; 29: 233-7.
- Eder HG, Leber KA, Eustacchio S i wsp. The role of Gamma Knife radiosurgery in children. *Child's Nerv Syst* 2001; 17: 341-6.
- Gerszten PC, Adelson PD, Kondziolka D i wsp. Seizure outcome in children treated for arteriovenous malformations using Gamma Knife radiosurgery. *Pediatr Neurosurg* 1996; 24:139-44.
- Grabb PA, Lunsford LD, Albright AL i wsp. Stereotactic radiosurgery for glial neoplasms of childhood. *Neurosurgery* 1996; 38: 696-702.



12. Hodgson DC, Goumnerova LC, Loeffler JS i wsp. Radiosurgery in the management of pediatric brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 929-35.
13. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery in children and adolescents. *Pediatr Neurosurg* 1990-1991; 16: 219-21.
14. Somaza SC, Kondziolka D, Lunsford LD i wsp. Early outcomes after stereotactic radiosurgery for growing pilocytic astrocytomas in children. *Pediatr Neurosurg* 1996; 25: 109-115.
15. Aggarwal R, Yeung D, Kumar P i wsp. Efficacy and feasibility of stereotactic radiosurgery in the primary management of unfavorable pediatric ependymoma. *Radiother Oncol* 1997; 43: 269-73.
16. Benk V, Clark BG, Souhami L i wsp. Stereotactic radiation in primary brain tumors in children and adults *Pediatr Neurosurg* 1999; 31: 59-64.
17. Dunbar SF, Tarbell NJ, Kooy HM i wsp. Stereotactic radiotherapy for pediatric and adult brain tumors: preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 531-9.
18. Freeman CR, Souhami L, Caron JL i wsp. Stereotactic external beam irradiation in previously untreated brain tumors in children and adolescents. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22: 173-80.
19. Hirth A, Pedersen P-H, Baardsen R i wsp. Gamma Knife radiosurgery in pediatric cerebral and skull base tumors. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 99-103.
20. Jawahar A, Kondziolka D, Flickinger JC i wsp. Adjuvant stereotactic radiosurgery for anaplastic ependymoma. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 73: 23-30.
21. Levy EI, Niranjan A, Thompson TP i wsp. Radiosurgery for childhood intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2000; 47: 834-41.
22. Loeffler JS, Rossitch E, Siddon R i wsp. Role of stereotactic radiosurgery with a linear accelerator in treatment of intracranial arteriovenous malformations and tumors in children. *Pediatrics* 1990; 85: 774-82.
23. Patrice S, Tarbell NJ, Goumnerova LC i wsp. Results of radiosurgery in the management of recurrent and residual medulloblastoma. *Pediatr Neurosurg* 1995; 22: 197-203.
24. Raco A, Raimondi AJ, D'Alonzo A i wsp. Radiosurgery in the management of pediatric brain tumors. *Child's Nerv Syst* 2000; 16: 287-95.
25. Suh JH, Barnett GH. Stereotactic radiosurgery for brain tumors in pediatric patients. *Technol Cancer Res Treat* 2003; 2: 141-6.
26. Weprin BE, Hall WA, Cho KH i wsp. Stereotactic radiosurgery in pediatric patients. *Pediatr Neurol* 1996; 15: 193-9.
27. Zissiadis Y, Dutton S, Kieran M i wsp. Stereotactic radiotherapy for pediatric intracranial germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 108-12.
28. Baker KC, Isert PR. Anaesthetic considerations for children undergoing stereotactic radiosurgery. *Anaesth Intens Care* 1997; 25: 691-5.
29. Stokes MA, Soriano SG, Tarbell NJ i wsp. Anesthesia for stereotactic radiosurgery in children. *J Neurosurg Anesthesiol* 1995; 7: 100-8.
30. Greitz T, Bergstrom M, Boethius J i wsp. Head fixation system for integration of radiodiagnostic and therapeutic procedures. *Neuroradiology* 1980; 19: 1-6.
31. Kingsley DPE, Bergstrom M, Berggren BM. A critical evaluation of two methods of head fixation. *Neuroradiology* 1980; 19: 7-12.
32. Hariz MI. Clinical study on the accuracy of the Laitinen CT-guidance system in functional stereotactic neurosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1991; 56: 109-28.
33. Hariz MI, Henriksson R, Lofroth PO i wsp. A non-invasive method for fractionated stereotactic irradiation of brain tumors with linear accelerator. *Radiother Oncol* 1990; 17: 57-72.
34. Kooy HM, Dunbar SF, Tarbell NJ i wsp. Adaptation and verification of the relocatable Gill-Thomas-Cosman frame in stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 685-91.
35. Adler JR, Murphy MJ, Chang SD i wsp. Image-guided robotic radiosurgery. *Neurosurgery* 1999; 44: 1299-1307.
36. Chang SD, Main W, Martin DP i wsp. An analysis of the accuracy of the CyberKnife: a robotic frameless stereotactic radiosurgical system. *Neurosurgery* 2003; 52: 140-147.
37. Giller CA, Berger B, Gilio JP i wsp. Feasibility of radiosurgery for malignant brain tumors in infants using image-guided robotic radiosurgery: preliminary report. *Neurosurgery* 2004; 55: 916-25.
38. Giller CA, Berger BD, Pistenmaa DA i wsp. Robotically guided radiosurgery for children. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 1-7.
39. Smyth MD, Sneed PK, Ciricillo SF i wsp. Stereotactic radiosurgery for pediatric intracranial arteriovenous malformations: the University of California at San Francisco experience. *J Neurosurg* 2002; 97: 48-55.
40. Tanaka T, Kobayashi T, Kida Y i wsp. Comparison between adult and pediatric arteriovenous malformations treated by Gamma Knife radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1996; 66 suppl 1: 288-95.
41. Kalapurakal JA, Kepka A, Bista T i wsp. Fractionated stereotactic radiotherapy for pediatric brain tumors: the Chicago children's experience. *Child's Nerv Syst* 2000; 16: 296-300.
42. 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.
43. Packer RJ, Biegel JA, Blaney S i wsp. Atypical teratoid-rhabdoid tumor of the central nervous system: report on workshop. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 337-42.

Otrzymano i przyjęto do druku: 2 stycznia 2006