

Ю.Ю. Трунин¹, А.В. Голанов¹, А.Н. Антипина¹, М.В. Рыжова¹, О.В. Абсалямова¹,
Р.И. Загиров¹, И.В. Черкесов²

Повторное краниоспинальное облучение у пациентов с рецидивами медуллобластом

¹ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России,
²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России,
г. Москва

Медуллобластома — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль ЦНС у детей, возникающая в задней черепной ямке и имеющая высокий риск метастазирования по ликворным путям. Современный подход к лечению для пациентов старше 3 лет включает в себя удаление опухоли с обязательным проведением в послеоперационном периоде краниоспинального облучения (КСО) с «бустом» на послеоперационное ложе с последующей химиотерапией платиносодержащими препаратами, что позволяет добиться уровня 80% для 5-летней выживаемости без прогрессирования. При рецидиве заболевания, прогноз остается неблагоприятным. При множественном рецидивировании супра-суб-тенториальной локализации может возникать необходимость проведения повторного КСО. В настоящей работе рассмотрена возможность проведения повторного КСО, которое в ряде случаев, при условии использования современных методов лучевой терапии с высокой степенью конформности и градиента дозы и может быть эффективным видом лечебной помощи при множественных рецидивах медуллобластомы с приемлемым уровнем токсичности.

Ключевые слова: медуллобластома, краниоспинальное облучение

Введение

Медуллобластома (МБ) — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль ЦНС у детей, возникающая в задней черепной ямке и имеющая высокий риск (до 40%) метастазирования по ликворным путям. Современные подходы к лечению для пациентов старше 3 лет включают в себя максимально возможную хирургическую резекцию, краниоспинальное облучение (КСО) с «бустом» на послеоперационное ложе с последующей химиотерапией платиносодержащими препаратами. Комплексный подход к лечению позволил добиться показателя 80% 5-летней выживаемости без прогрессирования (5 БРВ) у пациентов стандартной группы риска (радикальная

операция, нет отдаленных метастазов — M0) и 5 БРВ более чем 60% у пациентов высокой группы риска (при неполном удалении и наличии отдаленных метастазов — /M1 и выше/) [1, 2]. Кроме деления пациентов на группы риска в зависимости от радикальности и наличия метастазов, важным является принадлежность к одной из четырех молекулярно-генетических групп: WNT, SHH, Group 3, Group 4; существенно отличающихся, в том числе, по течению заболевания и прогнозу [3]. При прогрессии заболевания, прогноз остается неблагоприятным, несмотря на используемые современные подходы к лечению. Чаще прогрессия происходит у пациентов высокой группы амплификацией C-MYC, относящихся к «Group 3» по классификации ВОЗ. Предполагаемая 2-летняя общая выживаемость (ОВ) после прогрессирования заболевания составляет менее 25% [4, 5]. В большинстве случаев рецидив сопровождается множественным метастазированием. Проведение и изменение ХТ в различных вариантах не всегда приводит к контролю за ростом опухоли [6, 7]. У пациентов с локальными рецидивами стереотаксическое облучение является методом выбора. При множественном метастатическом распространении супра-суб тенториальной локализации может возникать необходимость проведения повторного КСО. Краниоспинальное облучение является сложным и трудоемким методом лучевой терапии из-за необходимости обеспечивать равномерное дозовое распределение во всем объеме головного и спинного мозга. При планировании лучевой терапии важно избегать зон недооблучения и переоблучения в области стыковки полей. Это особенно актуально для пациентов, которым проводится повторный курс КСО.

В настоящей работе мы рассмотрели возможность проведения повторного КСО и оценили результаты повторного КСО группы пациентов с рецидивом медуллобластомы.

Материалы и методы

В отделении радиотерапии и радиохирургии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ с 18.04.2012 по 1.02.2019 повторное КСО прошли 7 паци-

№	Гистология/молекулярный тип**	Возраст при пКСО, лет	Количество курсов ХТ	Первый рецидив после КСО, мес.	Лечение первого рецидива	Период между КСО и пКСО, мес.	Повторный рецидив: да/нет	Рецидив после пКСО, мес.	Уровень гематологической токсичности	Лечение повторного рецидива	Пациент жив: да/нет	Продолжительность жизни после пКСО, мес	ОВ, мес.
1	КР/ SHH	26	6	24	О + лЛТ + пКСО	37	да	0	0	-	нет	3	57
2	КЛ	23	8	144	пКСО	147	нет	-	1	-	да	31	179
3	КЛ	20	9	15	лЛТ + пКСО	23	да	2	0	-	нет	8	33
4	КЛ	22	3	25	ХТ + пКСО	37	да	14	1	ХТ	нет	18	57
5	КЛ/WNT	32	6	34	лЛТ + ХТ + пКСО	60	да	18	0	ХТ	нет	22	84
6	КЛ/SHH	29	3	19	О + лЛТ+ ХТ + пКСО	32	да	21	0	ХТ + лЛТ + лЛТ + лЛТ	нет	25	58
7	ДС/ SHH	34	6	45	О + ХТ + пКСО	49	да	22	0	ХТ + лЛТ + ХТ	нет	27	79
Меди- ана		23		34		37		16				22	58
*КСО – краниоспинальное облучение, пКСО – повторное краниоспинальное облучение, ПР – продолженный рост, ОВ – общая выживаемость, лЛТ – локальная лучевая терапия, О – операция, ХТ – химиотерапия **КЛ – классическая, КР – крупноклеточная (анapластическая), ДС - десмопластическая													

ентов с множественными рецидивами медуллобластомы. Средний возраст на момент постановки диагноза — 22,3 г. (12–30 лет). В табл. 1 представлена характеристика 7 пролеченных пациентов.

Первичное лечение. Объем и методика лучевого лечения

У всех пациентов предварительно проведено первичное удаление опухоли с последующим комбинированным лечением согласно существующим протоколам. Гистологически у большинства пациентов — классическая медуллобластома (5 из 7 или 71,4%), у 1 пациента (14%) — крупноклеточная медуллобластома, у 1 (14%) — десмопластическая медуллобластома. У 1 пациента проведена повторная хирургия до первичного облучения. Молекулярная группа определена у 4 пациентов: у 3 — SHH, у 1 — WNT. В среднем через 39 дней после хирургического лечения (15-41) всем пациентам начат курс КСО с бустом в стандартном режиме фракционирования: разовая очаговая доза (РОД) составила 1,8 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 36 Гр. “Буст” (дополнительное облучение) на область задней черепной ямки (ЗЧЯ) или ложа опухоли, с РОД 1,8-2 Гр до СОД 56 Гр.

Подготовка к лечению начиналась с изготовления системы фиксации: индивидуальной термопластичной маски и вакуумного матраса в положении лежа на спине головой вперед с руками сбоку от тела. Далее осуществлялось ска-

нирование на 16-срезовом КТ-сканере с толщиной среза 5 мм от верхней части черепа до области седалищного бугра. Изображения DICOM передавались на систему планирования.

До 2018 г. в НМИЦ нейрохирургии для лечения пациентов с медуллобластомой использовалась 3D конформная лучевая терапия на ЛУЭ «Primus» /Siemens/. Пациенты получали лечение с СОД 36 Гр за 20 фракции. Чтобы свести к минимуму вариации дозы на границе полей облучения, соседние поля стыковались по сложной ломанной линии, образованной лепестками коллиматора. Это давало возможность снизить вероятность появления горячих и холодных зон при погрешностях позиционирования пациента.

С 2018 г. при проведении ЛТ пациентов с КСО чаще всего нами используется объемно модулированное ротационное облучение (VMAT), и, в некоторых случаях, облучение с моделированной интенсивностью (IMRT). Обе методики реализуются на ЛУЭ «TrueBeam STX» /Varian/. Динамические техники облучения предполагают использование программного обеспечения для оптимизации дозовых распределений в объеме облучения, в том числе и в области стыковки полей. Задача формирования гомогенного дозового распределения в мишени решается с помощью современных математических методов и минимизирует зоны возможного пере- и недооблучения. Кроме того, ротационные методы подведения дозы дают возможность добиться резкого уменьшения дозы за пределами мишени во всех

направлениях и, следовательно, существенно снизить дозу в телах позвонков. В то же время применение технологии VMAT, по сравнению со статическими пучками, неизбежно приводит к увеличению объема тела, получающего дозу порядка 8–10% от дозы в мишени, т.е. вероятность возникновения отдаленных осложнений в результате такого облучения активно обсуждается специалистами.

При облучении пациентов детского возраста особенно важно обеспечить равномерное дозовое распределение в телах позвонков. Считается, что перепад дозы в них не должен превышать 20%. При использовании ротационных методик можно добиваться необходимых дозовых распределений, снижая при этом среднюю дозу на позвонки и уменьшая тем самым гематологическую токсичность лечения.

После проведенного лучевого лечения и восстановления показателей крови, в среднем через 6 недель, начинался курс полихимиотерапии (ПХТ) от 3-8 циклов (медиана 6) с использованием препаратов цисплатин, эпопозид, циклофосфан. После завершения химиотерапии пациенты находились под динамическим наблюдением онколога и радиотерапевта с периодичностью обследования каждые 3–6 мес. У всех пациентов была достигнута ремиссия заболевания в течение первых мес. после облучения, во время которой отмечалось улучшение или стабилизация имеющейся клинической симптоматики. Клинической картине заболевания соответствовали изменения на МРТ: отмечался регресс или стабилизация, как первичной опухоли, так и метастатических очагов (мтс).

Первый рецидив

Рецидив заболевания определен как рост опухоли в области первичного очага и/или появления новых (метастатических) очагов. У 1 пациента отмечено появление локального продолженного роста, у 4 пациентов обнаружены интракраниальные и/или спинальные метастазы, и в 2-х случаях — продолженный рост первичного очага вместе с появлением метастазов. Медиана до прогрессии с даты первого дня облучения до дня выявления первого рецидива составила 34 мес. (от 15 до 144). Возникновение рецидива заболевания у 3 пациентов явилось показанием к повторной операции, в четырех случаях была назначена вторая линия ПХТ, четверо пациента были облучены локально на область рецидива и/или метастазов (КАК?) в режимах гипофракционирования или радиохимиотерапии в зависимости от объема и локализации новообразования, после чего была продолжена химиотерапия второй линии. Возникновение множественного (5-х и более очагов) метастатического распространения опухоли супра-/суб-теннотриальной локализации было показанием к проведению повторного или краниоспинального облучения.

Повторное КСО

Медиана времени от первичного КСО до повторного КСО (пКСО) составила 37 месяцев (23–147 мес.). 5 из 7 пациентов (71%) получили повторное КСО одномоментно (весь объем головного и спинного мозга). У 2 из 7 пациентов (29%) после выявления интракраниальной прогрессии проведен повторный курс ЛТ на весь головной мозг, а затем вследствие прогрессии с появлением спинальных метастазов — повторный курс ЛТ на весь спинной мозг.

Повторное КСО проводилось в стандартном режиме фракционирования с РОД 1,8 Гр, до СОД 36 Гр. по описанной выше методике. Только двум пациентам назначался дополнительный «буст» до СОД 54 Гр — одному на область метастаза, а другому на область продолженного роста первичной опухоли.

Учитывая предшествующие курсы химиотерапии, особое внимание при планировании повторного облучения уделялось снижению дозы в телах позвонков, так как по-

казатели по клеткам крови у таких пациентов могут быть снижены. В то же время вероятность отдаленных осложнений, связанных с облучением тела пациента в дозах 2–4 Гр за курс КСО, несущественна для данной группы пациентов.

Результаты повторного КСО

Катамнезу были доступны все 7 пациентов (100%). На момент завершения катамнестического наблюдения (25.03.2019) жив 1 пациент (14,2%), у которого до настоящего времени нет прогрессии заболевания. Для всей группы пациентов, медиана наблюдения с момента постановки диагноза составила 58 мес., с момента повторного КСО — 22 мес.

Ответ опухоли на лечение в ранние сроки после пКСО и динамика состояния пациентов

По данным контрольных МРТ головного и спинного мозга до и после контрастного усиления, выполненных в первые 2–6 мес. после пКСО, у 5 пациентов (72%) наблюдалась стабилизация, либо регресс патологических очагов, сопровождающиеся улучшением общего состояния и частичным регрессом неврологических симптомов. У одного пациента (14,2%) наблюдалось заметное улучшение состояния уже во время повторного КСО.

У 1 пациента (14%) через 2 мес. после повторного КСО отмечен регресс интракраниальных очагов и стабилизация спинальных, но сохранялся выраженный болевой синдром в пояснично-крестцовой области, в связи с чем он получал соответствующую симптоматическую терапию.

У одного пациента (14%) на фоне проводимого лечения отмечено дальнейшее ухудшение состояния в виде нарастания правостороннего гемипареза, общей слабости, снижения уровня бодрствования, в связи с чем лучевое лечение не было завершено.

В дальнейшем у 6 пациентов из 7 (83,8%) отмечена прогрессия заболевания с развитием метастазирования. Медиана до прогрессии с даты повторного КСО составила 16 месяцев (2–22 мес.).

Клиническое наблюдение

Пациентка П-ва НВ, 27 лет

Поводом для обследования стали эпизоды головных болей, сопровождающихся тошнотой, рвотой и головокружением. Проведена КТ: выявлено объемное образование 4 желудка. 19.11.2008 проведено удаление опухоли. После операции симптоматика полностью регрессировала. Гистологическое заключение — медуллобластома. На МРТ спинного мозга с к/у явного метастатического распространения опухоли не выявлено. Через две недели после операции начато проведение КСО до СОД 36 Гр, «буст» на ЗЧЯ до общей СОД 56 Гр. Далее получила 6 курсов химиотерапии в режиме: Цисплатин 20 мг/м.кв — дни 1–4; Этопозид 80 мг/м.кв — дни 1–4; Циклофосфамид 600 мг/м.кв — день 4; каждые 4–6 недель, которые были завершены в сентябре 2008. Клинически значимой гематологической токсичности на фоне химиотерапии не было. В течение 2-х лет признаков рецидива опухоли не было. По данным МРТ через два года после операции выявлена прогрессия опухоли в позвоночном канале на крестцовом уровне, в связи с чем в ноябре 2010 проведено локальное облучение очага на крестцовом уровне в режиме гипофракционирования. На МРТ через месяц после облучения отмечено значительное уменьшение очага, но выявлен новый опухолевый очаг на поясничном уровне. Пациентка начала прием Этопозид в метронном режиме 50 мг внутрь, ежедневно, 21 день каждые 28 дней. Клинически значимой гематологической токсичности не было. Через три месяца отмечена стабилизация заболевания. Еще через год у пациентки появились боли в нижних конечностях. На МРТ выявлено появление

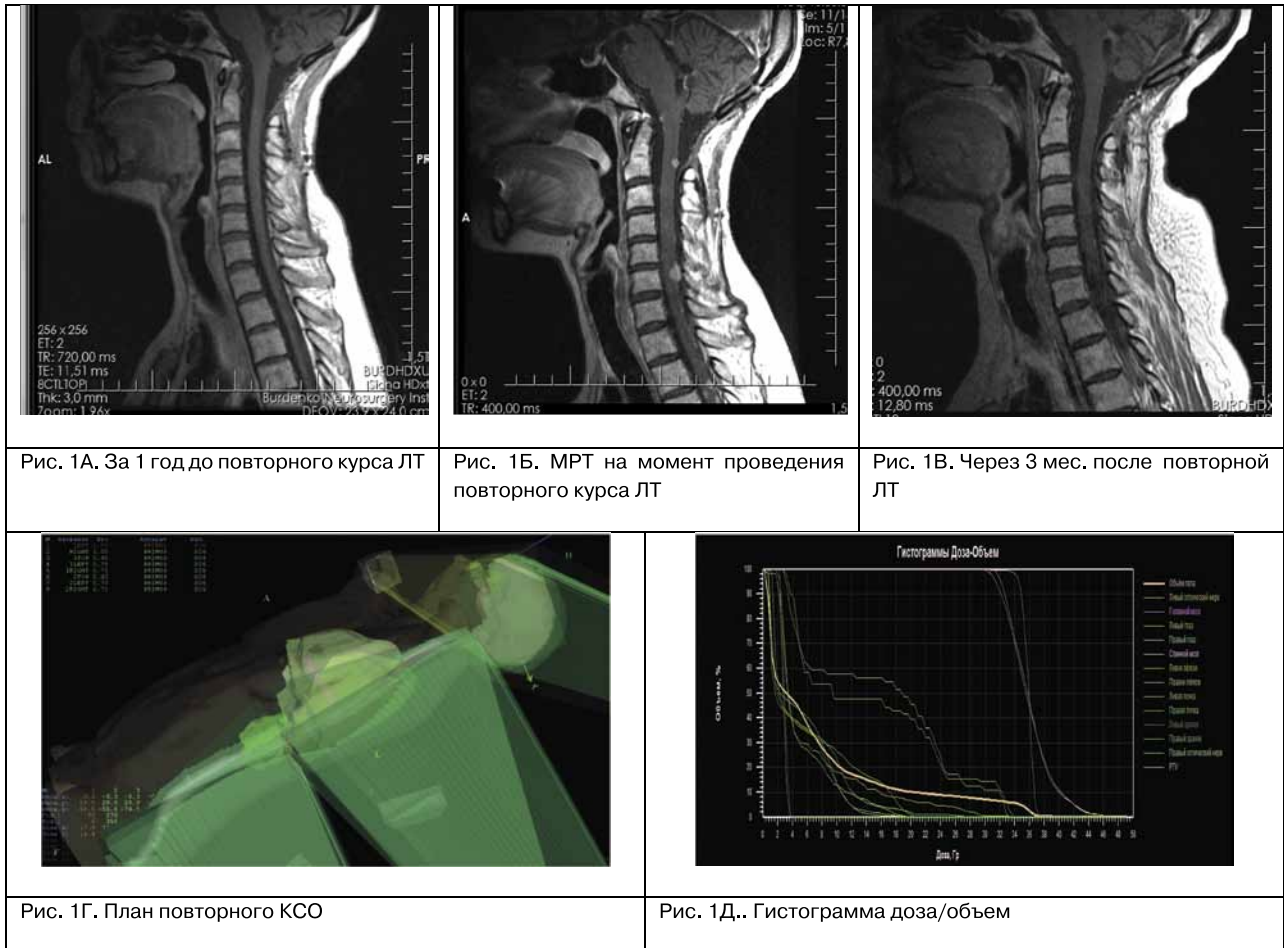


Рис. 1. Пациентка П., 27 лет, МРТ T1 взвешенные изображения с к/у

метастаза в грудном отделе позвоночника. Назначена химиотерапия в режиме: Цисплатин 20 мг/м.кв — дни 1–4; Этопозид 80 мг/м.кв — дни 1–4; Циклофосфамид 600 мг/м.кв — день 4; каждые 4–6 недель. Лечение сопровождалось анемией 3 ст, полинейропатией 1 ст, полностью регрессировавшими на фоне симптоматической терапии. Боль регрессировала. Через три месяца выявлено значительное уменьшение очага. Химиотерапия продолжена до 6 курсов, которые закончились при стабильной клинической и рентгенологической картине (рис. 1А). Через 6 мес. отмечено возобновление болей в нижних конечностях, развился нижний парапарез. На МРТ выявлена выраженная прогрессия опухоли: появление множественных очагов во всех отделах спинного мозга и нескольких опухолевых очагов в полушариях головного мозга (рис. 1Б). Принято решение о проведении повторного курса КСО. Через 24 мес. после первичной операции пациентке было проведено повторное КСО с РОД 1,8 Гр, СОД 36 Гр. План лечения и гистограмма доза/объем представлены на рис. 1Г и 1Д. После завершения курса, болевой синдром регрессировал, частично восстановилась сила в нижних конечностях. Через месяц на МРТ выявлен полный регресс очагов в головном мозге, грудном и шейном отделах спинного мозга, частичный регресс очагов в пояснично-крестцовом отделе (рис. 1В). В течение последующих 10 мес. пациентка принимала Темозоломид 75 мг/м², 7 дней прием, 7 дней перерыв, без проявления побочных эффектов, сохранялась стабилизация болезни. Через год после последнего облучения отмечено появление нового очага в грудном отделе спинного мозга. Режим химиотерапии был изменен на Те-

мозоломид 75 мг/м² 7 дней при 1-7 и 15-22 дни курса + Этопозид 50 мг 1-14 дни курса, курсы каждые 28 дней. В течение 6 мес. без дальнейшего прогрессирования, значимых побочных явлений не было отмечено. Через 9 мес. вновь выявлена прогрессия заболевания — рост очагов в грудном и поясничном отделах позвоночника. В последующем — дальнейшая прогрессия заболевания и смерть через 4 года после первичной операции и 2 года после повторного курса КСО.

Обсуждение

На сегодняшний день нет стандартного подхода к ведению пациентов с рецидивирующей медуллобластомой. Прогноз для пациентов с рецидивом остается неблагоприятным [8–12]. Варианты лечения рецидивов включают повторное хирургическое вмешательство, ПХТ, различные методы локального облучения и повторное КСО. Несмотря на то, что лучевая терапия является важным компонентом комплексной терапии при лечении МБ, в литературе обширная дискуссия по поводу возможности повторного облучения при прогрессии из-за потенциальной токсичности и неопределенности в отношении ее возможности улучшить общую выживаемость пациен-

тов [13–18]. Встречаются единичные работы, посвященные повторному краниоспинальному облучению [19, 20]. Цель нашего исследования состояла в том, чтобы оценить эффективность (влияние повторного облучения на общую выживаемость, локальный контроль, как компоненты комплексной терапии при рецидивах МБ и безопасность (токсичность) повторного облучения всего объема головного и спинного мозга.

У всех пациентов нашей серии, после длительной стабилизации, возник рецидив заболевания. Чаще всего рецидивы возникают у пациентов высокой группы риска — с МУС мутацией, т.н. group 3 [21]. В нашей работе у 4 из 7 пациентов проведен молекулярный анализ, который показал их принадлежность к WNT и SHH группам ни у 1 из 4 обследованных пациентов, МУС мутации не обнаружено, что свидетельствует в целом о благоприятном прогнозе [22].

Химиотерапия 2 линии и локальное облучение способствовали временной ремиссии заболевания. В дальнейшем, уже через более короткий промежуток времени, возникал повторный рецидив. При возникновении 3 рецидива, чаще с развития метастатического поражения, методом выбора также была ПХТ, дополненная локальным облучением *в ряде случаев*. Появление очередного рецидива заболевания, в виде множественного метастатического распространения опухоли и отсутствие «резервов» по химиотерапии, служило показанием к повторному курсу КСО, в качестве «salvage» терапии [23].

Большинство пациентов (6 из 7 или 85%) перенесли повторное КСО удовлетворительно. У большинства пациентов (5 из 7 или 71%) отмечалось развитие 1 степени гематологической токсичности. У 2 из 7 (28,5%) — 2 степени. Ухудшение состояния у этих больных, в дальнейшем, было связано с развитием очередного рецидива с метастазированием. У 1 пациента из 7, спустя 14 мес. после проведения повторного КСО, отмечалось ухудшение состояния с нарастанием боли в поясничной области, нарушением чувствительности по проводниковому типу без признаков рецидивирования заболевания, что, вероятнее всего, было связано с развитием лучевого миелита (лучевого некроза). Таким образом, осложнения связанные с проведением повторного курса облучения (лучевой некроз) составили 14,3%, что соответствует данным, представленным в литературе. Так, Gupta et al. представили результаты повторного облучения 28 пациентов с рецидивом медуллобластом, из которых 7 пациентов, прошли повторное КСО: как и в нашей работе, только у 1 пациента из 7 подтверждено развитие лучевого некроза [23]. Кроме лучевого некроза, в литературе отмечены такие осложнения, как вторичные опухоли, ней-

рокогнитивные нарушения (нарушения памяти, трудности в обучении), сосудистые нарушения (ишемические), эндокринные нарушения и нарушение слуха [24]. Данные осложнения в нашей группе пациентов не зарегистрированы, что может быть связано с относительно небольшой продолжительностью жизни пациентов после повторного КСО (медиана 22 мес.).

В целом повторное КСО может быть эффективным и относительно безопасным методом паллиативного лучевого лечения пациентов с множественной рецидивирующей медуллобластомой, обеспечивающим медиану выживаемости до повторной прогрессии заболевания 16 мес., и удовлетворительно переносящимся пациентами. Данное лечение может быть назначено при отсутствии резервов по химиотерапии. Потенциальная токсичность повторного КСО в отдаленном периоде требует проведения дальнейшего поиска и изучения препаратов системного лечения. Предпочтительность той или иной техники проведения КСО (IMRT, VMAT, протонное облучение) может обсуждаться. Протонное облучение доступно не всем пациентам, требует высокой квалификации персонала и является наиболее дорогостоящим методом, но позволяет эффективно снижать дозу в телах позвонков, что может быть особенно важным при повторном облучении. VMAT по сравнению с IMRT тоже позволяет охлаждать позвонки, но увеличивает нагрузки на тело. Требуются дальнейшие исследования гематологической токсичности и вероятностей возникновения поздней лучевой токсичности в результате повторного КСО для каждого из методов.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-45-06012: «Индивидуализация стратегии лечения медуллобластом у детей на основании молекулярно-генетического типирования».

ЛИТЕРАТУРА

1. Gajjar Amar, Chintagumpala Murali, Ashley David et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96). Long-term results from a prospective, multicentre trial // In The Lancet Oncology. — 2006. — Vol. 7 (10). — P. 813–820. — doi:10.1016/S1470-2045(06)70867-1.
2. Packer Roger J., Gajjar Amar, Vezina Gilbert et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. In Journal of clinical oncology // official journal of the American Society of Clinical Oncology. — 2006. — Vol. 24 (25). — P. 4202–4208. — doi: 10.1200/JCO.2006.06.4980.
3. Gerber N.U., Mynarek M., Hoff K. von et al. Recent developments and current concepts in medulloblastoma // In Cancer treatment reviews. — 2014. — Vol. 40 (3). — P. 356–365. —doi: 10.1016/j.ctrv.2013.11.010.
4. Bouffet E., Doz F., Demaille M.C. et al. Improving survival in recurrent medulloblastoma. Earlier detection, bet-

- ter treatment or still an impasse? // In British journal of cancer. — 1998. — Vol. 77 (8). — P. 1321–1326.
5. Bowers Daniel C., Gargan Lynn, Weprin Bradley E. et al. Impact of site of tumor recurrence upon survival for children with recurrent or progressive medulloblastoma // In Journal of neurosurgery. — 2007. — Vol. 107 (1 Suppl). — P. 5–10. — doi: 10.3171/PED-07/07/005.
 6. Kann Benjamin H., Lester-Coll Nataniel H., Park Henry S. et al. Adjuvant chemotherapy and overall survival in adult medulloblastoma // In Neuro-oncology. — 2017. — Vol. 19(2). — P. 259–269. — doi: 10.1093/neuonc/nov150.
 7. Kocakaya Selin, Beier Christoph Patrick, Beier Dagmar. Chemotherapy increases long-term survival in patients with adult medulloblastoma—a literature-based meta-analysis // In Neuro-oncology. — 2016. — Vol. 18 (3). — P. 408–416. — doi: 10.1093/neuonc/nov185.
 8. Bauman G.S., Sneed P.K., Wara W.M. et al. Reirradiation of primary CNS tumors // In International journal of radiation oncology, biology, physics. — 1996. — Vol. 36 (2). — P. 433–441.
 9. Chojnacka Marzanna, Skowrońska-Gardas Anna. Medulloblastoma in childhood. Impact of radiation technique upon the outcome of treatment // In Pediatric blood & cancer. — 2004. — Vol. 42 (2). — P. 155–160. — doi: 10.1002/pbc.10401.
 10. Massimino Maura, Gandola Lorenza, Spreafico Filippo et al. No salvage using high-dose chemotherapy plus/minus reirradiation for relapsing previously irradiated medulloblastoma // In International journal of radiation oncology, biology, physics. — 2009. — Vol. 73 (5). — P. 1358–1363. — doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1930.
 11. Padovani Laetitia, Andre Nicolas, Gentet Jean Claude et al. Reirradiation and concomitant metronomic temozolomide. An efficient combination for local control in medulloblastoma disease? // In Journal of pediatric hematology/oncology. — 2011. — Vol. 33 (8). — P. 600–604. — doi: 10.1097/MPH.0b013e3182331eaf.
 12. Veninga T., Langendijk H.A., Slotman B.J. et al. Reirradiation of primary brain tumours. Survival, clinical response and prognostic factors // In Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. — 2001. — Vol. 59 (2). — P. 127–137.
 13. Bakst Richard L., Dunkel Ira J., Gilheaney Stephen et al. Reirradiation for recurrent medulloblastoma // In Cancer. — 2011. — Vol. 117 (21). — P. 4977–4982. — doi: 10.1002/cncr.26148.
 14. Milker-Zabel Stefanie, Zabel Angelika, Thilmann Christoph et al. Results of Three-dimensional Stereotactically-guided Radiotherapy in Recurrent Medulloblastoma // In Journal of Neuro-Oncology. — 2012. — Vol. 60 (3). — P. 227–233. — doi: 10.1023/A:1021184400053.
 15. Rao Avani D., Rashid Arif S., Chen Qinyu et al. Reirradiation for Recurrent Pediatric Central Nervous System Malignancies. A Multi-institutional Review // In International journal of radiation oncology, biology, physics. — 2017. — Vol. 99 (3). — P. 634–641. — doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.026.
 16. Saran Frank, Baumert Brigitta G., Creak Antonia L. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent or residual medulloblastoma/PNET // In Pediatric blood & cancer. — 2008. — Vol. 50 (3). — P. 554–560. — doi: 10.1002/pbc.21382.
 17. Tsang D.S., Laperriere N.J. Re-irradiation for Paediatric Tumours // In Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). — 2019. — Vol. 31 (3). — P. 191–198. — doi: 10.1016/j.clon.2018.10.003.
 18. Wetmore Cynthia, Herington Danielle, Lin Tong et al. Reirradiation of recurrent medulloblastoma. Does clinical benefit outweigh risk for toxicity? // In Cancer. — 2014. — Vol. 120 (23). — P. 3731–3737. — doi: 10.1002/cncr.28907.
 19. Buglione Michela, Triggiani Luca, Grisanti Salvatore et al. Retreatment of recurrent adult medulloblastoma with radiotherapy. A case report and review of the literature // In Journal of medical case reports. — 2013. — Vol. 7. — P. 64. — doi: 10.1186/1752-1947-7-64.
 20. Houghton F., Healy E., Harney J. Re-irradiation of recurrent medulloblastoma—a case report // In Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). — 2008. — Vol. 20 (7). — P. 564–566. — doi: 10.1016/j.clon.2008.04.010.
 21. Hoff Katja von, Hartmann Wolfgang, Bueren André Oscar von et al. Large cell/anaplastic medulloblastoma. Outcome according to myc status, histopathological, and clinical risk factors // In Pediatric blood & cancer. — 2010. — Vol. 54 (3). — P. 369–376. — doi: 10.1002/pbc.22339.
 22. Rutkowski Stefan, Hoff Katja von, Emser Angela et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma. An international meta-analysis // In Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. — 2010. — Vol. 28 (33). — P. 4961–4968. — doi: 10.1200/JCO.2010.30.2299.
 23. Gupta Tejal, Maitre Madan, Sastri Goda Jayant et al. Outcomes of salvage re-irradiation in recurrent medulloblastoma correlate with age at initial diagnosis, primary risk-stratification, and molecular subgrouping // In Journal of Neuro-Oncology. — 2019. — Vol. 144 (2). — P. 283–291. — doi: 10.1007/s11060-019-03225-9.
 24. Bernier V., Klein O. Late effects of craniospinal irradiation for medulloblastomas in paediatric patients // In Neuro-Chirurgie. — 2018. — doi: 10.1016/j.neuchi.2018.01.006.

Поступила в редакцию 05.02.2020 г.

Y.Y. Trunin¹, A.V. Golanov¹, N.A. Antipina¹, M.V. Ryzhova¹,
O.V. Absalyamova¹, R.I. Zagirov¹, I.V. Cherkosov²

Repeated craniospinal irradiation in patients with recurrence of medulloblastoma

¹Federal State Autonomous Institution «N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation,

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Medulloblastoma is the most common malignant CNS tumor in children, which occurs in the posterior cranial fossa and has a high risk of metastasis along the cerebrospinal fluid. A modern approach to treatment for patients older than 3 years includes the removal of the tumor with mandatory postoperative craniospinal irradiation with “boost” on the postoperative bed, followed by chemotherapy with platinum-containing drugs, which allows reaching a level of 80% for 5-year progression-free survival. In case of recurrence of the disease, the prognosis remains unfavorable. With multiple recurrence of supra-sub tentorial localization, it may be necessary to conduct repeated craniospinal irradiation. In this work, we considered the possibility of repeated craniospinal irradiation, which in some cases, subject to the use of modern radiation therapy techniques with a high degree of conformity, can be an effective form of treatment for multiple relapses of medulloblastoma with an acceptable level of toxicity.

Key words: medulloblastoma, craniospinal irradiation