

ÚLOHA CHEMOTERAPIE A RADIOTERAPIE V KOMPLEXNÍ LÉČBĚ EMBRYONÁLNÍCH NÁDORŮ CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU DĚTSKÉHO VĚKU

THE ROLE OF CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF EMBRYONAL NERVOUS TUMORS IN CHILDHOOD

NOVOTNY J.,¹⁾ CHÁNOVÁ M.,²⁾ KOUTECKÝ J.²⁾

¹⁾ ONKOLOGICKÁ KLINIKA VFN - I. LF UK PRAHA

²⁾ KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN MOTOL A 2. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY

Souhrn: Zhoubné nádory mozku tvoří 20 % z celkového počtu dětských nádorů, což v České republice představuje každoročně 40 - 50 nově diagnostikovaných nádorů. Z tohoto počtu je 20 - 30 % embryonálních nádorů. Po provedení zobrazovacích vyšetření je u těchto nádorů chirurgický výkon základním diagnostickým nebo léčebným postupem. Následná léčebná taktika - radiační léčba, chemoterapie s eventuálním využitím transplantace kostní dřeně nebo „second - look“ operace musí být určena multidisciplinárním týmem krátce po histologickém potvrzení diagnózy. V následujícím článku diskutujeme postavení radioterapie a chemoterapie v komplexní léčbě embryonálních a germinálních nádorů CNS dětského věku.

Klíčová slova: dětské mozkové nádory, embryonální nádory, medulloblastom, pinealoblastom, ependymoblastom, PNET, chemoterapie, radioterapie

Summary: 20% of malignant tumors in children are brain tumors. About 40 to 50 new cases are diagnosed annually in the Czech Republic. Embryonal tumors occur in 20 - 30%. Surgery is the first diagnostic and/or therapeutic aim. The operation has to be followed by the decision of an experienced multidisciplinary team consisting of neurosurgeons, radiation and medical oncologists. The position of radiation therapy and chemotherapy in the management of embryonal and germ cell tumors is discussed in this article.

Key words: childhood brain tumors, embryonal tumors, medulloblastoma, pineoblastoma, ependymoblastoma, PNET, chemotherapy, radiotherapy

Úvod:

Nádory centrálního nervového systému dětského věku tvoří 20 % všech dětských malignit. Roční incidence se pohybuje mezi 2,2 až 2,5 nově diagnostikovaných nemocných na 100 tisíc dětí mladších 18 let. U chlapců je pozorována nepatrně vyšší incidence (1,1:1) než u dívek¹⁾.

Výskyt maligních onemocnění CNS v jednotlivých věkových kategoriích činí 15 % u dětí mladších dvou let, 30 % ve věkové kategorii 2-5 let, 30 % ve věku 5-10 let a 25 % u starších 10 let²⁾.

Je popsána řada klasifikačních schémat mozkových nádorů³⁾. Některé jsou vnitřními standardy jednotlivých léčebných zařízení, jiné nezohledňují nové poznatky imunopatologické nebo molekulárně genetické. To komplikuje porovnávání léčebných výsledků mezi jednotlivými centry a do určité míry zapříčiňuje dlouhou řadu nezodpovězených otázek týkajících se optimální léčby jednotlivých nádorových typů. Všeobecně doporučovanou klasifikací je klasifikace Světové zdravotnické organizace revidovaná v roce 1994, která by se měla stát standardem pro všechna pracoviště zabývající se diagnostikou a léčbou mozkových nádorů (tab. 1). Mezi embryonální nádory centrálního nervového systému jsou řazeny medulloblastom, ependymoblastom, pinealoblastom a supratentoriální periferní neuroektodermové nádory.

Embryonální nádory tvoří 20 - 30 % všech nádorů CNS dětského věku. Více než dvě třetiny tvoří medulloblastom, přibližně proporcionalně jsou zastoupeny zbývající histologické typy nádorů⁴⁾.

Prognostické faktory:

Prognostické faktory u embryonálních nádorů CNS zahrnují základní demografické charakteristiky (věk, pohlaví), s nádorem spojené faktory (rozsah primárního nádoru i metastáz, molekulárně biologické charakteristiky) a léčebnou taktiku (míra cytoredukce nádoru při operaci, rozsah radioterapie, podání chemoterapie, apod...). S výjimkou metastatického postižení při stanovení diagnózy nejsou publikované údaje jednotné pro žádný prognostický faktor (tab. 2). Údaje podrobně studované u medulloblastomu jsou platné též pro ostatní embryonální nádory, i když jejich vypovědní hodnota pro tyto nádory je poněkud nižší.

Věk je velmi často sledován jako statisticky signifikantní prognostický faktor při univariální analýze. Děti mladší dvou let měly ve studii Hughese⁴⁾ pětileté přežití pouze 48 % ve srovnání s 71 % u dětí starších. Také Albright⁵⁾ našel pětileté EFS (čas bez události mající vliv na léčebný výsledek) u dětí mladších tří let pouze 37 %, naopak u dětí starších dosahovalo 58 %. Pětileté EFS činilo ve studii Evanse⁶⁾ 37 % u dětí mladších čtyř let, ve věku 4 - 7 let dosahovalo 64 % a u dětí starších 56 %. Tendence k horšímu přežití mladších dětí je také patrná ze studie Taita⁷⁾. Pětileté přežití nemocných pod dva roky bylo 38,5%, zatímco u dětí starších činilo 50,2 % (2 - 9 let) a 47 % (10 let a starší). Nesignifikantních výsledků se dosahuje zejména při multivariální analýze, kdy je uvažována též nižší celková dávka radioterapie a méně agresivní chirurgický přístup, stejně jako častější diseminace do páteřního kanálu u mladších dětí.

Tab. 1: Histopatologická klasifikace mozkových nádorů SZO, revize 1994, pediatriká modifikace

Histopatologický typ nádoru dle SZO (revize 1994)	histopatologický podtyp
astrocytární nádory	astrocytom, anaplastický astrocytom, glioblastoma, pilocytický astrocytom, pleomorfní xantoastrocytom, subependymální astrocytom z obrovských buněk
oligodendrogliální nádory	oligodendrogliom, anaplastický oligodendrogliom
ependymální nádory	subependyom (G I), myxopapilární ependyom (G I), low-grade ependyom (G II), anaplastický ependyom (G III)
nádory choroidálního plexu	papilom, karcinom
neuronální nádory	gangliocytom, gangliogliom, desmoplastický infantilní neuroepiteliom, dysembryoplastický neuroepiteliální tumor
pineální nádory	pineocytom, pineoblastom*
embryonální nádory	meduloepiteliom, neuroblastom, ependyoblastom, primitivní neuroektodermální tumor (PNET), meduloblastom zadní jámy lebni a mozečku, supratentoriální nebo mišní PNET
meningeální nádory	meningeom, maligní meningeom
nádory nejisté histogeneze	hemangioblastom
germinální nádory	germinom, embryonální karcinom, nádor endodermálního sinu, choriokarcinom, teratom, smíšený germinální tumor
nádory sella turcica	pituitární adenom a karcinom, kraniofaryngeom

* Dle klasifikace Rorkeho a klinického chování nově řazen mezi PNET

Tab. 2: Prognostické faktory u nemocných s meduloblastomem a ostatními embryonálními nádory CNS

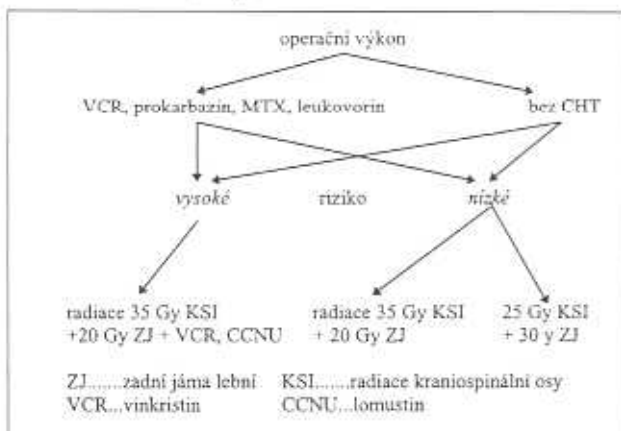
Prognostický faktor → autor ↓	počet nemocných v. souboru	věk	pohlaví (děvčata vs chlapci)	rozsah primárního tumoru	rozsah operačního výkonu	přítomnost metastáz	nutnost drenáže MMM	dávka RT
Weil MD	109	neudáno	ss, p=0,01	neudáno	ss, p<0,01	ss, p<0,01	neudáno	ns
Hughes EN	60	ss, p<0,05	neudáno	ns, p=0,28	ss, p<0,05	neudáno	neudáno	ss, p<0,02
Albright AL	203	ss, p=0,12	neudáno	ns, p<0,6	ns, p=0,17	ss, p=0,0006	neudáno	neudáno
Packer RJ ⁽²⁾	81	ns	neudáno	neudáno	ns	ss, p=0,037	neudáno	ns
Danjoux CE	108	ss, p<0,0003	ns, p=0,07	ss, p=0,0004	ss, p=0,0003	ss, p=0,0006	ns, p=0,82	ss, p=0,002
David KM ⁽¹³⁾	80	neudáno	ns	ns	ns	ss, p=0,006	ss, p=0,008	neudáno
Tait DM	286	ns	ss, p<0,025	ss, p<0,05	ss, p<0,05	neudáno	neudáno	neudáno
Evans AE	233	ss, p=0,003	ns	ns	ns, p=0,07	ss, p<0,003	neudáno	ss, p<0,0001
Bailey CC ⁽¹⁴⁾	364	neudáno	neudáno	neudáno	ns	ss	neudáno	ss

Podrobněji viz text.

Tab. 3: Vliv celkové dávky záření na oblast zadní jámy lebni na lokální kontrolu meduloblastomu

podaná dávka	lokální kontrola
více než 50 Gy	33/42 (79%)
45 - 50 Gy	5/10 (50%)
méně než 45 Gy	1/8 (12,5%)

Schéma 1: Léčebné postupy ve studii SIOP II



Některé studie nacházejí zlepšené přežití u děvčat. Tait uvádí desetileté přežití 57 % ve prospěch dívek proti 40 % u chlapců. Weil⁽⁸⁾ předpokládá hormonální dependenci meduloblastomu a vysvětluje zlepšené přežití děvčat zvýšenými hladinami estrogenu a gestagenů v průběhu i po dokončení puberty (odhadované PFS při mediánu sledování 5 let, 60 % vs 30 %).

Se vzrůstající radikalitou operačního výkonu je častěji pozorováno zlepšené přežití nemocných. Pětileté přežití pozoroval Danjoux⁽⁹⁾ u biopťovaných nemocných ve 33 %, u parciálně resekovanych ve 44 %, u 47 % v případě téměř úplné a v 81 % při úplné resekci nádoru. Hughes popsal pětileté přežití nemocných u biopťovaných ve 40 %, u úplně nebo téměř úplně resekovanych nádorů v 69 %.

Rozsah primárního nádoru je jen výjimečně nalézán jako statisticky signifikantní. Postižení mozku je u meduloblastomu v některých studiích⁽⁷⁾ považováno za nepříznivý prognostický faktor. Jiné studie vztah mezi lokalizací nádoru a prognózou nepotvrzují⁽¹³⁾.

Radiační léčba zásadním způsobem ovlivňuje přežití nemocných. Studie Hughese⁽¹⁾ neprokázala vzestup relapsů v mozkomíšním moku (MMM) u nemocných profylakticky ozařovaných celkovými dávkami pod 27 Gy na kraniospinální osu ve srovnání s dávkami vyššími. Také Levin⁽¹⁰⁾ našel stejné přežití u souboru nemocných léčených kraniospinální radiací (KSI) redukovanou na 25 Gy jako u nemocných léčených standardní dávkou 35 Gy. Deutsch⁽¹¹⁾ ovšem publikoval častější selhání profylaktické kraniospinální radiace v dávce 24 Gy

Tab. 4: Léčebné výsledky nemocných léčených vysokodávkovanou chemoterapií

Autor	počet nemocných	histologický typ	stav v době HD CHT	přípravný režim	léčebný výsledek
Mason	37	24 embryonální 4 gliální 9 ependymom	28 CR, 9 PR	C, TT, E	jedno a dvouleté OS, všechny dg., 77 % a 67 %, ependymom a embryonální tumory, 82 % a 67 %
Graham	49	29 meduloblastom 12 gliální 8 ostatní	chemosenzitivní relaps nebo konsolidace po konvenční léčbě	Bu, M, C, E; CFA, M	49% EFS při středním sledování 33 měsíců
Dunkef	23	meduloblastom	neudáno	C, E	odhad dvouletého EFS a OS 44 % a 61 % a tříletého EFS a OS 34 % a 46 %, +/- 10 %
Gururangan	20	13 embryonální 5 gliální 2 jiné	chemosenzitivní relaps nebo minimální reziduální tumor	C, TT, E; C, TT, Bcnu	2/8 CR, 1/8 PR, 5/8 SD 1/2 CR, 1/2 SD 2/2 PR*, odhad tříletého EFS a OS 47 % a 43 %, +/- 13 %
Dupuis-Girod	20	meduloblastom	recidivující nebo progresivní onemocnění	Bu, TT	6/16 CR, 6/16 PR, 3/16 NR EFS 50 % +/- 25 % s mediánem sledování 31 měsíců po TKD
Kalifa	8	meduloblastom	neudáno	Bu, TT	neudáno
Wiley	9	meduloblastom	neudáno	C, E, CFA	6/9 CR+PR
Garvin	neudáno	meduloblastom	neudáno	TT, E	28 % CR+PR

hodnocení jen nemocní s měřitelnou lézí před TKD

CR kompletní remise
EFS event free survival
CFA cyklofosfamidy

PR částečná remise
E etoposid
Bu busulfan

SD stabilizace onemocnění
C karboplatina
M mefalan

PD progresivní onemocnění
TT thiotepa

proti dávce konvenční (36 Gy). Celkové přežití (OS) však nebylo významně zhoršeno (5 let OS, 63 % vs 53 %, $p=0,058$). Lokální kontrola je výrazně horší při použití dávek na zadní jámu lební (nebo na embryonální tumor v jiné lokalizaci s dvoucentimetrovým lemem) pod 50 Gy (tab. 4).

Také zavedení drenáže mozkomíšního moku je spojeno s horší prognózou, neboť tyto nemocní jsou obvykle v těžším stavu, mají rozsáhlejší onemocnění.

Léčebné postupy:

Léčebná taktika se liší u nemocných s onemocněním nízkého a vysokého stupně rizika. K prvním patří nemocní po kompletní nebo téměř kompletní resekci nádoru (více než 95 % objemu nádoru bylo odstraněno), s pooperačním reziduem menším než 1,5 cm² při vyšetření zobrazovacími metodami a bez průkazu nádorových buněk v mozkomíšním moku v době stanovení diagnózy. Ostatní spadají mezi nemocné vysokého rizika¹⁵.

Léčba embryonálních nádorů CNS prodělala během tohoto století několik etap. Prvním způsobem léčby byla operace. Dlouhodobé přežití nepřesáhlo 25 %. Krokem kupředu bylo zavedení radiace primárního nádoru. Nádor nebo jeho lůžko bylo ozařováno s dvoucentimetrovým lemem dávkou 50 - 60 Gy. Zásadní zlepšení léčebných výsledků přináší ozařování celé kraniospinální osy¹⁹. Nejprve se ozařuje kraniospinální osa dávkou 36 Gy, po ní následuje radiace na zadní jámu lební nebo primární nádor do celkové dávky 55 Gy. Pětileté přežití se pohybuje kolem 50 %. Dlouhodobé nežádoucí účinky takto prováděné léčby jsou značné, kolem 40 % přeživších je těžce handicapováno¹⁴. Proto se v osmdesátých a devadesátých letech testují v řadě klinických studií různá chemoterapeutická schémata v kombinaci se zářením, často v redukováných dávkách. První publikovaná randomizovaná klinická studie SIOP¹⁷ testovala zařazení adjuvantní chemoterapie CCNU a vinkristin po standardní radiační léčbě. Pětileté a desetileté přežití ve skupině všech nemocných bylo 53 % a 45 %. Časové období dogrese se ve skupině s chemoterapií po čtyřech letech trvání studie natolik prodloužilo, že nábor nemocných do ramene

bez chemoterapie byl ukončen. Toto zlepšení však při delším sledování vymizelo. Zisk z podání chemoterapie měli pouze nemocní s postižením mozkového kmene, s rozsáhlejším primárním nádorem a s parciálním chirurgickým výkonem. Druhá studie SIOP II¹⁴ randomizovala nemocné vysokého stupně rizika k pooperační chemoterapii nebo okamžité radiaci (schéma 1). Po ní byli všichni vysoce rizikováni nemocní léčeni vinkristinem a CCNU. Výsledky se po podání pooperační chemoterapie nezlepšily (pětileté přežití 56,3 % vs 52,8 %, ns (not significant)). Také u nemocných nízkého rizika nepřinesla pooperační chemoterapie zlepšení přežití. Redukované dávky záření kraniospinální osy bez chemoterapie se ukázaly stejně účinné jako radiace standardními dávkami (5 let EFS (event free survival), 55,3 % vs 67,6 %, ns). Redukce dávek záření společně s pooperační chemoterapií měla negativní vliv na celkové přežití nemocných, pravděpodobně na základě odložení účinné radiace po neúčinné chemoterapii.

Třetí randomizovanou studii publikoval Evans⁶. Po operaci ozařoval kraniospinální osu dávkou 35 - 40 Gy a primární nádor 50 - 55 Gy. Polovina nemocných byla dále léčena chemoterapií vinkristin, CCNU, prednison. Pětileté přežití se mezi oběma skupinami nemocných nelišilo (55 % vs 65 %, ns). Pouze podskupina s metastatickým nebo lokálně pokročilým onemocněním (Chang T_{3,4}, M_{1,3}) léčeným chemoterapií měla lepší přežití než skupina jen ozařovaná (5 let EFS, 46 % vs 0 %). Nově testovaným režimem cisplatina, CCNU, vinkristin dosáhl Packer¹² pětiletého EFS 90 % u nemocných nízkého a 67 % u nemocných vysokého rizika. To je výsledek lepší než srovnatelný historický soubor nemocných.

Léčba recidív je neuspokojivá, dlouhodobé přežití není popisováno.

Z publikovaných studií lze považovat:

- za prospěšnou poradiační chemoterapii u nemocných vysokého rizika
- za neúčinnou poradiační chemoterapii u nemocných nízkého rizika
- za neefektivní neoadjuvantní chemoterapii po operačním výkonu před radiací

- za opodstatněnou redukci dávek ozáření kraniospinální osy u nemocných nízkého stupně rizika na 25 - 27 Gy, neboť při nižších nežádoucích účincích léčby je dosahováno stejných léčebných výsledků.
- za nedostatečně prokázanou bezpečnost redukce dávek ozáření kraniospinální osy u nemocných vysokého stupně rizika při zachování léčebných výsledků. Doporučena je kraniospinální radiace dávkou 35 - 36 Gy.
- dávku 50 Gy na oblast primárního nádoru u supratentoriálních nádorů a na oblast zadní jámy lebni u nádorů infratentoriálních jako nejnižší dávku, při které je dosahováno optimální lokální kontroly.

Nové trendy zahrnují použití vysokodávkované chemoterapie a dávkově intenzivnějších režimů s podporou růstových faktorů se současným zmenšením celkové dávky radiace kraniospinální osy.

U dětských nádorů CNS bylo provedeno několik studií fáze I a II, jejichž výsledky jsou shrnuty v tab. 4. Graham¹⁷⁾ léčil soubor 49 nemocných s nádory s primárně špatné prognózy a s nádory rekurentními vysokodávkovaným režimem cyklofosfamid/melfalan, busulfan/melfalan a karboplatina/etoposid. Výsledky naznačují, že podáním vysokodávkované chemoterapie (HD CHT) nemocným s chemosenzitivním relapsem germinálních nebo embryonálních nádorů CNS lze u řady z nich navodit dlouhotrvající remisi. Výsledky léčby u gliálních nádorů jsou nadále neuspokojivé. Dunkel¹⁸⁾ provedl HD CHT u 23 nemocných s recidivou medulloblastomu kombinací karboplatina/etoposid/thiotepa. 30 % nemocných zůstává event-free s mediánem sledování 54 měsíců, což je výsledek, který nelze dosáhnout konvenční léčbou relapsů. Gururangan¹⁹⁾ léčil 17 nemocných s recidivujícími nádory embryonálními i gliálními. U obou histologických skupin dosáhl léčbou velmi příznivého dvouletého přežití bez progresu (41%). Mason²⁰⁾ studoval podání HD CHT jako alternativy radioterapie u dětí mladších 6 let, které dosáhly konvenční léčbou

(chemoterapií nebo chirurgicky) nejméně částečné remise. 37 nemocných podstoupilo léčbu kombinací karboplatina/etoposid/thiotepa. U většiny nemocných s germinálními nádory CNS a ependymomem nahradila HD CHT radioterapii při srovnatelných léčebných výsledcích. Dupuis-Girod²¹⁾ docílil u dětí do tří let věku s recidivujícím nebo progredujícím medulloblastomem EFS 50 % s mediánem sledování 31 měsíců po HD CHT, což je výrazně lepší výsledek než EFS historické kontrolní skupiny.

Závěr:

Standardním léčebným postupem u embryonálních nádorů CNS je chirurgický výkon se snahou o maximální radikalitu, po kterém následuje kraniospinální radiace. U nemocných nízkého stupně rizika (úplné nebo téměř úplné odstranění nádoru, bez metastatického postižení, reziduum dle MRI do 1.5 cm²) lze bez zhoršení výsledků léčby redukovat dávky ozáření kraniospinální osy ze standardních 35 Gy na 27 Gy. Nemocní vysokého stupně rizika (částečné odstranění nádoru nebo biopsie, metastázy v době stanovení diagnózy, reziduum na pooperační MRI větší než 1.5 cm²) jsou ozařováni dávkou 35 Gy na kraniospinální osu. Všem nemocným se ozařuje zadní jáma lebni (v případě medulloblastomu) nebo primární nádor s dvoucentimetrovým lemem do celkové dávky 55 Gy. Poradiační chemoterapie vinkristin, cisplatina, CCNU je indikována u vysoce rizikových nemocných. Chemoterapie u nemocných nízkého rizika nepřináší zlepšení léčebných výsledků. Vyléčení lze očekávat u 40% nemocných vysokého a u 70 až 80 % nemocných nízkého stupně rizika.

Léčba recidiv je neuspokojivá. Vhodné je zahájit léčbu chirurgickým výkonem a po krátké indukční léčbě zařadit u chemosenzitivních nemocných vysokodávkovanou chemoterapii. Úloha netradičních ozařovacích technik, nových cytostatik a perspektivně též genové léčby musí být zhodnocena v rozsáhlejších prospektivních studiích.

Literatura:

1. Pizzo P. A. a kol., Principles and Practice of Pediatric Oncology 1997, třetí vydání, kapitola 25; 633, Lippincott-Raven Publishers.
2. Gilles A. H. a kol., Age-related changes in diagnoses, histological features, and survival in children with brain tumors: 1930 - 1979. *Neurosurgery* 1995; 37: 1056
3. Perez C. A. a kol., Principles and Practice of Radiation Oncology 1997, kapitola 75, 2073 Lippincott-Raven Publishers
4. Hughes E. N. a kol., Medulloblastoma at the Joint Center for Radiation Therapy between 1968 and 1984. *Cancer* 1988; 61: 1992
5. Albright A. L. a kol., Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: A report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 1996; 38: 265
6. Evans A. E. a kol., The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine and prednisone. *J Neurosurgery* 1990; 72: 572
7. Tait D. M. a kol., Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: First multicentre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer* 1990; 26: 464
8. Weil M. D. a kol., Influence of a child's sex on medulloblastoma outcome. *JAMA* 1998; 279: 1474
9. Danjoux C. E. a kol., Childhood medulloblastoma in Ontario, 1977 - 1987: Population-Based Results. *Med Ped Oncol* 1996; 26: 1
10. Levin V. A. a kol., Treatment of medulloblastoma with procarbazine, hydroxyurea, and reduced radiation doses to whole brain and spine. *J Neurosurg* 1988; 68: 383 - 387
11. Deusch M. a kol., Low stage medulloblastoma: a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group randomized study of standard versus reduced neuraxis irradiation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; abstr. 124
12. Packer R. J. a kol., Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurgery* 1994; 81: 690
13. David K. M. a kol., Medulloblastoma: Is five year survival rate improving? *J Neurosurgery*; 86: 13, 1997
14. Bailey C. C. a kol., Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the German Society of Paediatric Oncology (GPO); SIOP II. *Med Ped Oncol* 1995; 25: 166
15. St Jude medulloblastoma research protocol 96
16. Bloom H. J. G. a kol., The treatment and prognosis of medulloblastoma in children. A study of 82 verified cases. *Am J Radiotherapy*; 1969; 105: 43
17. Graham M. L. a kol., High-dose chemotherapy with autologous stem cells rescue in patients with recurrent and high-risk pediatric brain tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1814
18. Dunkel I. J. a kol., High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 222
19. Gururangan S. a kol., Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow rescue in young children with recurrent malignant brain tumors
20. Mason W. P. a kol., Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 210
21. Dupuis-Girod S. a kol., Will high-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation supplant cranio-spinal irradiation in young children treated for medulloblastoma? *J Neuro-Oncol* 1996; 27: 87