

# **MEDULLOBLASTOMA**

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor in de geneeskunde

aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam,

op gezag van de rector magnificus

Prof. Dr B. Leynse

en volgens besluit van het college van dekanen.

De openbare verdediging zal plaatsvinden op

woensdag, 28 januari 1976

des namiddags te 4.15 uur precies

door

**WILHELMINA M. H. EYKENBOOM**

geboren te Rotterdam

PROMOTOR : Prof. Dr B. H. P. van der Werf-Messing

CO-REFERENTEN: Prof. Dr H. A. van Peperzeel  
Prof. Dr S. A. de Lange  
R. van Strik

aan mijn ouders

Bij het verzamelen van de patiëntengegevens waren velen mij behulpzaam.  
Hen allen wil ik hiervoor danken.

In het bijzonder dank ik Prof. Dr B. H. P. van der Werf-Messing, die de stoot tot dit onderzoek gaf en Ir. W. C. J. Hop, voor zijn hulp bij de statistische bewerking van de gegevens.



# Het medulloblastoma

## Inhoud

	Pag.
<b>1. Inleiding</b>	8
<b>Historisch overzicht</b>	9
<b>Doelstelling van het onderzoek</b>	11
<b>2. Pathologische anatomie</b>	12
<b>3. Symptomatologie en diagnostiek</b>	14
<b>4. Analyse van patiëntengegevens</b>	
4.1 Samenstelling van het patiëntenmateriaal	17
4.2 Gastheerfactoren	17
4.3 Tumorfactoren	19
<b>5. Behandeling en directe complicaties</b>	
5.1 Neurochirurgie	21
5.2 Radiotherapie	25
5.3 Chemotherapie	27
<b>6. Beloop na behandeling</b>	
6.1 Overleving	29
6.2 Lokaal recidief	31
6.3 Metastasen	38
6.4 Validiteit	49
<b>7. Factoren die de prognose beïnvloeden</b>	
7.1 Gastheerfactoren	51
7.2 Tumorfactoren	54
7.3 Behandelingsfactoren	57
7.4 Conclusies	67
<b>8. Consequenties van het onderzoek</b>	68
<b>9. Samenvatting</b>	69
Summary	72
Literatuurlijst	75
Curriculum vitae	78



## 1. Inleiding

Van alle intracranieële tumoren bij kinderen blijkt 20 % een medulloblastoma te zijn. 80 % van alle medulloblastoma's komt voor onder de leeftijd van 15 jaar en wel twee maal zoveel bij jongens als bij meisjes.

Het medulloblastoma is een embryonale tumor, behorend tot de groep van neuro-epitheliale tumoren (Bailey en Cushing, Zülch), die zijn oorsprong vindt in het dak van de 4e ventrikel (regio van het velum medullare posterior) en waarschijnlijk ontstaat door woekering van persisterende primitieve cellen ter plaatse. Vanwege de plaats van origine behoort het medulloblastoma tot de middellijntumoren. Vanuit het dak van de 4e ventrikel groeit de tumor meest in de vermis cerebelli en in het lumen van de 4e ventrikel, dat geheel door tumorweefsel kan worden opgevuld. Craniaalwaarts kan de tumor groeien tegen de aqueduct Sylvii en caudaalwaarts tussen de cerebellaire tonsillen in de cysterna magna. De tumor kan zelfs reiken tot de bovenste 2-3 segmenten van het cervicale deel van het wervelkanaal.

Een van de kenmerken van het medulloblastoma is het verspreiden van tumorcellen via de liquor — zodra de tumor gedurende zijn groei de liquorruimte bereikt heeft — naar alle delen van het centrale zenuwstelsel, waar de tumorcellen aanleiding kunnen geven tot het ontstaan van multipele metastasen. De metastasering in de leptomeningen kan diffuus of nodulair zijn. (Vinken en De Bruyn, 1975). Er kan plaatselijk exsudaat optreden in de subarachnoïdale ruimte, het sterkst aan de basis van de cerebrale en cerebellaire hemisferen. Rond het myelum — met voorkeur voor de cauda equina — geven de tumornoduli het beeld van een bamboestok. (Rubinstein 1972). Intraventriculaire metastasering (diffuus en nodulair) vanuit de primaire haard naar de 3e ventrikel en naar de zijventrikels kan optreden (Vinken en De Bruyn, 1975). Leptomeningeale en ventriculaire tumornoduli kunnen weer reïnvastie geven in de corticale basale ganglia en rond het myelum.

De variant van het klassieke medulloblastoma, het zg. arachnoïdale cerebellair sarcoom vindt zijn oorsprong in de cerebellaire hemisferen (zie pathologische anatomie: 2) en metastaseert evenals het klassieke medulloblastoma, via de liquor cerebro-spinalis.

Daar het medulloblastoma een tumor is, die vooral kinderen treft en daar deze tumor veel ellende herbergt, werd deze materie tot onderwerp voor dit proefschrift gekozen, om — door statistische bewerking en analyse van de toegepaste verschillende therapieën in relatie tot tumor en gastheerfactoren — de mogelijkheden op te sporen om de prognose te verbeteren.



## Historisch overzicht

Het medulloblastoma werd voor het eerst beschreven in 1925 door Bailey & Cushing, die er ook de naam aan gaven en daarmee deze tumor onderscheidde van sarcomen en andere glioma's van de achterste schedelgroeve.

De chirurgische behandeling, waarbij altijd getwist werd over het al of niet normaliseren van de liquordruk en over het al of niet radicaal opereren, gaf een gemiddelde overlevingsduur van vijf maanden. (Cutter et al, 1936). De hoge operatiemortaliteit (25-40 %), mede veroorzaakt door insufficiëntie van de narcose, is, ondanks verbetering in de anesthesie slechts gedaald tot 20 %.

Bailey & Cushing waren het die de routine-bestraling van de achterste schedelgroeve — na chirurgie — propageerden, waardoor voor de aldus behandelde een verbetering van het overlevingspercentage optrad vergeleken met diegenen, die alleen chirurgisch behandeld waren. Later werden betere resultaten verkregen indien het gehele centrale zenuwstelsel bestraald werd, daar het medulloblastoma via de liquor metastaseren kan naar myelum en cerebrum, alhoewel ook na uitgebreide bestraling slechts enkele patiënten vijf jaar overleefden.

De eerste indicatie, dat een klein genezingspercentage (3-jaars overleving van 13 %) verwacht kon worden was een publicatie van Ingraham (1948). Zijn beleid bestond uit radicale chirurgie (operatiemortaliteit 32 %) gevolgd door bestraling van de achterste schedelgroeve. In dezelfde tijd werden ook door Lampe en MacIntyre betere resultaten beschreven, maar bij 50 % van de overlevenden bleek door de radiatie beschadiging van hersenweefsel opgetreden te zijn vermoedelijk t.g.v. een ongunstige dosis-tijd factor. Paterson & Farr brachten in 1953 een nieuwe bestralingstechniek (later genoemd de Manchester techniek — cerebrum en gehele myelum werden belast met een stralingsdosis resp. van 3000-6000 rad TD/5 weken en 3000-4000 rad TD/5 weken) — en behaalden hiermede een voor die tijd hoog 3 jaars overlevingspercentage van 50 % (7 van 13 patiënten). T.g.v. de bestraling werd één patiënt echter blind en één bleek later mentaal geretardeerd te zijn. Teneinde het optreden van deze door stralen geïnduceerde hersenweefselbeschadiging te voorkómen werd een meer gefractioneerde bestraling gegeven. T.g.v. zowel een betere fractionering als bovendien een homogener verdeling van de bestraling over het centrale zenuwstelsel konden Jenkin (1969) en Hope & Stone (1970) vijf-jaars overlevingspercentages van resp. 53 % (8 van 15 patiënten) en 58 % (11 van 19 patiënten) bereiken.

In de literatuur (Paterson, 1961; Banna, 1970; Lewis 1973) worden metastasen buiten het centrale zenuwstelsel beschreven, alhoewel het vóórkomen hiervan tot de zeldzaamheden behoort. Localisaties van metastasen zijn: skelet (bekken, schoudergordel, lange pijpbeenderen, ribben en schedel; het röntgenologisch beeld laat botdesstructie en botnieuwvorming zien) lymfeklieren, long en lever.

Misschien dat door de langere overleving van de patiënten metastasen buiten het centrale zenuwstelsel de kans krijgen klinisch manifest te worden. De wijze van ontstaan echter van deze haematogene metastasen is niet duidelijk (iatrogeen?, ventriculoveneuze shunt?)

## Doelstelling

Het onderzoek werd opgezet om een indruk te krijgen over de resultaten van de chirurgische, radiologische en chemotherapeutische behandeling van het medulloblastoma.

Om na te gaan hoe de tumor zich lokaal gedraagt en hoe de tumor zich uitbreidt m.n. het optreden van metastasering naar het cerebrum en naar het myelum, werden de ziektegeschiedenissen van patiënten geanalyseerd. Aan de hand van deze gegevens werd getracht een behandelingswijze te identificeren die de grootste kans op volledig uitroeien van de klinische aantoonbare tumor geeft en bovendien de klinisch nog niet aantoonbare uitbreiding — maar subklinisch vermoedelijk reeds bestaand — een stap vóór te zijn. Een dergelijke behandeling kan, mits de eraan verbonden morbiditeit aanvaardbaar is, de prognose verbeteren.

Het onderzoeksmateriaal bestaat uit gegevens van 193 patiënten, die gedurende de periode 1945-1974 in 5 centra behandeld werden wegens een medulloblastoma. De medewerkende centra waren: de Academische Ziekenhuizen te Amsterdam (Wilhelmina Gasthuis), Rotterdam en Utrecht alsmede het Antoni van Leeuwenhoekhuis te Amsterdam, het Ziekenhuis Westeinde te 's Gravenhage, het Rotterdamsch Radio Therapeutisch Instituut, het Radiotherapeutisch Instituut te Tilburg en de Ursulakliniek te Wassenaar.

De vragen waarop in de analyse getracht zal worden een antwoord te verkrijgen zijn:

- Is radicaliteit van de operatie noodzakelijk om een betere overlevingskans te hebben?
- Wat is de frequentie van het locale recidief en waardoor wordt deze beïnvloed?
- Treden cerebrale en spinale metastasen zo vaak op, dat electieve bestraling van het cerebrum en het myelum verantwoord i.c. noodzakelijk is?
- Is door het geven van chemotherapie na chirurgische en radiologische behandeling een beter overlevingspercentage te bereiken?
- Welke factoren spelen een rol bij de prognose?
- Hoe is de validiteit van behandelde patiënten?

## 2. Pathologische anatomie.

Het medulloblastoma is een embryonale tumor, behorend tot de neuro-epitheliale tumoren, die over het algemeen zijn oorsprong vindt in de vermis cerebelli. Een van de kenmerken van het medulloblastoma is de metastasering via de liquor cerebro-spinalis.

### Macroscopie.

Het klassieke medulloblastoma (midline tumor bij kinderen) bestaat uit een weke brokkelige tumormassa, vrij scherp afgegrensd t.o.v. de omgeving. Op doorsnede is het gezwel vrij homogeen, grijs-wit of rose van kleur. Bij grote tumoren kan centraal necrose aanwezig zijn. Bloeding, cystevorming en calcificatie zijn ongewoon. Naast het „klassieke” medulloblastoma worden in de literatuur enkele varianten beschreven:

- het arachnoïdale cerebellair sarcoma (ook genoemd desmoplastisch medulloblastoma) gezien de aanwezigheid van bindweefselementen; deze worden toegeschreven aan de leptomeningeale reactie, die secundair is aan de tumorinvasie. Macroscopisch toont het arachnoïdale cerebellair sarcoma gladde of licht gelobde tumormassa's, gelegen aan het oppervlak van het cerebellum, terwijl op doorsnede soms nodi gezien worden.
- het gepigmenteerd papillair medulloblastoma, waarin naast delen met het kenmerkend beeld, ook tubulaire en papillaire gebieden voorkomen: de cellen in deze laatste velden bevatten veel melaninepigment;
- het medullo-myoblastoma, in dit gezwel worden gladde en dwarsgestreepte spiercellen gevonden.

### Microscopie.

Het historische beeld van het medulloblastoma toont zeer celrijk tumorweefsel zonder duidelijke structurele ordening, bestaande uit ronde tot ovale cellen met nauwelijks zichtbaar protoplasma en met kernen, rijk aan chromatine. Mitosen komen in wisselende mate voor. De cellen zijn soms gerangschikt in zgn. pseudorosettes (beschreven door Bailey en Cushing, 1925), kenmerkend voor het medulloblastoma. In het tumorweefsel is veelal een fijn fibrillair netwerk te zien. Vaathoudend stroma is in wisselende dichtheid aanwezig. Ofschoon het medulloblastoma een ongedifferentieerde

tumor is, wordt differentiatie in de richting van ganglioncellen (Rubinstein, 1970; Kane en Aronson, 1967) en in de richting van spongioblastische en oligodendrogliale cellen (Bailey en Cushing, 1925; Willis, 1973) af en toe waargenomen.

Voor de differentiële diagnose komen de volgende tumoren in aanmerking:

- 1) het primaire sarcoma (niet te verwarren met het circumscripte arachnoïdale sarcoma bij volwassenen) dat ontstaat in de leptomeningen van het cerebellum, evenals in de meningen elders in de intracraniële ruimte. De karakteristieke reticuline-vrije gebieden zoals voorkomend in medulloblastoma zijn ongewoon voor het primaire sarcoma. Het zeldzame zgn. polymorfcellige sarcoma komt voor bij zeer jonge kinderen.
- 2) ependymoma: hierbij ontbreken de Homer Wright rosetten.
- 3) microcellulair glioblastoma.
- 4) oligodendroglioma.
- 5) cerebrale neuroblastoma.
- 6) bij volwassenen; het diffuus maligne cerebellair astrocytoma. Deze tumor kan zich gedragen als het medulloblastoma met het optreden van lokaal recidief en van metastasering via de liquor.
- 7) bij volwassenen: anaplastisch gemetastaseerd carcinoma (klein-cellig carcinoma) en maligne lymfoma.

### 3. Symptomatie en diagnostiek.

Het gehele ziektebeeld wordt beheerst, zowel wat betreft de klinische verschijnselen, als de neuroradiologische beelden, door tekenen van verhoogde intracraniale druk. Het medulloblastoma behoort tot de 4e ventrikeltumoren en geeft daardoor snel aanleiding tot stoornis in de liquorcirculatie.

#### 3.1. De meest voorkomende symptomen zijn:

- lusteloosheid
- (ochtend) hoofdpijn
- braken, anorexie
- visusklachten: dubbelbeelden
- Coördinatiestoornissen: lopen met breedgangspoor  
valneiging
- dwangstand van het hoofd

#### 3.2. De diagnostiek bestaat doorgaans uit:

- neurologisch onderzoek, waarbij de bevindingen vaak zijn:
  - bruit du pot fêlé (hydrocephalus)
  - stuwingspapillen
  - nystagmus
  - dubbelzijdige N VI parese kan aanwezig zijn
  - cerebellaire coördinatiestoornissen
- röntgenologisch onderzoek:

Als de liquorcirculatie in de 4e ventrikel wordt afgesloten, worden de zijventrikels door liquorstuwning opgeblazen en gaan daardoor op zich werken als ruimtebeperkende elementen, met als gevolg, dat op den duur de mogelijkheid van tentoriële herniatië bestaat. Daarnaast wordt bij operatie vaak gevonden, dat de tonsillen zijn ingedaald.

Bij iedere patiënt, die klinisch verdacht wordt van een ruimtinnemend proces in de achterste schedelgroeve, willen wij nagaan in hoeverre deze tentoriële herniatië aanwezig is en wat er te zien is van het primaire gezwel. We kunnen dit nagaan d.m.v. neuroradiologisch onderzoek en wel op de eerste plaats door luchtonderzoek en verder door vertebraalisangiografie.

Doordat er een verhoogde intracraniale druk bestaat, is, vanwege het gevaar van inklemming, het niet mogelijk luchtonderzoek te verrichten langs extracraniale weg. Daarom wordt lucht

in de ventrikels gebracht via een of meer boorgaten in de schedel. Een nadeel van dit ventriculografisch onderzoek is dat de drukverhoudingen verstoord worden, zodat er meestal in aansluiting aan de ventriculografie geopereerd wordt. Een tweede nadeel is, dat het ingebrachte gas andere fysische eigenschappen heeft dan water, waardoor het gas niet kan penetreren in zeer nauwe kanalen waar liquor nog wel doorheen komt, zodat pseudobeelden kunnen ontstaan. Deze nadelen kleven niet aan wateroplosbare positieve contrastmiddelen. De verkregen informatie hiermede is vaak uitgebreider en betrouwbaarder.

De vertebralisangiografie kan inlichtingen geven over het al dan niet bestaan van hernatie door de hiatus tentorii — via het verloop van de a. cerebri posterior — alsook aanwijzingen over de grootte van de tumor in de achterste schedelgroeve, indien er althans de „tumorflush” zichtbaar is. Aangezien de vertebralisangiografie een betrekkelijk bewerkelijk onderzoek is, hetgeen betekent het geven van narcose bij kinderen, volstaat men meestal met een ventriculografie.

De röntgenologische beelden zijn:

— op de schedelfoto kunnen wijkende schedelnaden als bij hydrocephalus worden gezien.

— bij ventriculografie: daar de tumor van caudaal in de 4e ventrikel ingroeit, duwt hij het ventrikelsysteem en de hersenstam naar voren. Door zijn groei kan een gedeeltelijke of volledige afsluiting van de aquaduct Sylvii ontstaan, zodat op het ventriculogram dan een gedilateerde laterale en 3e ventrikel (symmetrisch verwijd) te zien zijn.

— bij vertebralisangiografie: de vaatverdringing door tumoren in het cerebellum zal vooral betreffen de a. cerebelli superior en de a. cerebelli inferior posterior en in mindere mate de a. cerebri posterior en de a. basilaris. In de veneuze fase zijn van belang de v. cerebelli superior en de v. praecentralis cerebelli. De a. cerebelli superior kan op het voorachterwaartse beeld naar mediaal verplaatst zijn of naar mediaal en ventraal. Op de laterale opname is de koepel van de arterie omhoog gedrukt en wordt boven de a. cerebri posterior geprojecteerd. De a. cerebelli inferior posterior kan verplaatst zijn naar de gezonde kant (a.p.-opname) en de pars chorioïdalis naar ventraal (laterale opname). De a. cerebri posterior toont een geringe verdringing naar de gezonde zijde (voorachterwaarts beeld) en verloopt op de zijdelingse opname gestrekt en is naar craniaal verdrongen. De a. basilaris is parallel verplaatst of gedraaid (a.p.-opname) en wordt tegen de clivus gedrukt (laterale opname).

In de veneuze fase toont het voor-achterwaartse beeld verplaatsing van de venae cerebellares superiores naar craniaal en van de vena praecentralis cerebelli naar de gezonde kant, terwijl in het zijdelingse beeld de vena praecentralis cerebelli en de vena cerebelli superior uit elkaar gedrongen worden.

- electro-encephalografisch onderzoek: de diagnostische waarde van het E.E.G. bij tumoren in de achterste schedelgroeve bij kinderen is beperkt. Het E.E.G. kan ongestoord zijn. Pathologische activiteit komt vooral voor in de vorm van intermitterend optredende delta-activiteit met een voorkeurslocalisatie voor de achterste gebieden, al dan niet voortgeleid vanuit diepere structuren; daarnaast worden tracees van niet-ritmische delta-activiteit in de achterste gebieden geregistreerd.
- ECHO encephalografie: bij de één-dimensionale echo-encephalografie (A scan) is het soms mogelijk een indruk te krijgen van de ventrikelwijdte. Veel fraaier wordt inzicht in de ventrikelwijdte en tegelijkertijd van de ventrikelvorm verkregen m.b.v. een B scan. Bij de twee-dimensionale echo-encephalografie (B scan) wordt een twee-dimensioneel echobeeld verkregen, dat enigszins vergelijkbaar is met een anatomische doorsnede van de hersenen.  
Bij infratentoriële tumoren is — indien een hydrocephalus bestaat — een verwijd ventrikelsysteem zichtbaar. Zowel op de A scan als op de B scan is het mogelijk een indruk te krijgen van de ventrikelwijdte, terwijl op de B scan tevens de ventrikelvorm te zien is.
- hersenscintigrafie: de ervaring in de klinieken, waar patiënten met een medulloblastoma behandeld zijn, is, dat tumoren in de achterste schedelgroeve moeilijk zijn aan te tonen d.m.v. scintigrafie vanwege de backgroundstraling van bloedvaten en spieren.
- laboratoriumonderzoek: haematologie en morfologie: de bevindingen zijn doorgaans normaal.  
liquor: cytologisch onderzoek op maligne cellen.



#### 4. Analyse van patiëntengegevens.

##### 4.1. Selectie van patiënten.

De statistische analyse betreft 193 patiënten afkomstig uit de vijf genoemde centra in de periode 1945-1974. Het aandeel van deze centra in het totale patiëntenbestand is gegeven in tabel I.

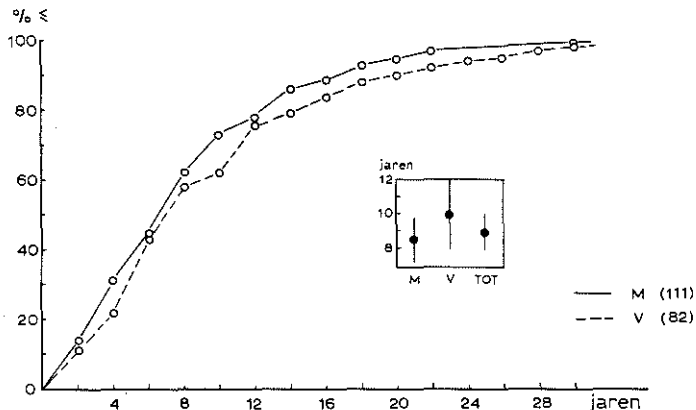
**Tabel I: patiëntenverdeling**

Periode	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	Totaal
Amsterdam			4	8	12	2	26
Den Haag	10	15	12	8	8	1	54
Rotterdam	2	3	15	18	9	10	57
Tilburg						10	10
Utrecht	2	12	11	10	4	7	46
Totaal	14	30	42	44	33	30	193

##### 4.2. Gastheerfactoren.

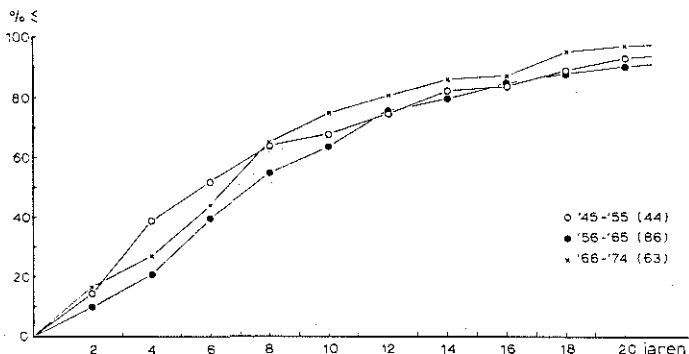
###### 4.2.1. Leeftijd.

De cumulatieve leeftijdsverdeling, volgens geslacht, is weergegeven in afb. 1.



Afb. 1: cumulatieve verdeling van de leeftijd van patiënten, volgens geslacht. Inzet: gemiddelde leeftijd  $\pm$  2x standaardafwijking van het gemiddelde.

De leeftijdsverdeling van de patiënten in deze analyse komt overeen met die in de literatuur. Er bleek geen verschil te bestaan wat betreft de leeftijdsverdeling in de behandelingsperioden. (afb. 2)



Afb. 2: leeftijdsverdeling in de behandelingsperioden.

#### 4.2.2. Geslacht.

In deze analyse waren in de leeftijdsgroep  $\leq 15$  jaar 95 jongens en 66 meisjes (tabel II), terwijl in de leeftijdsgroep  $> 15$  jaar er evenveel mannen als vrouwen waren (16).

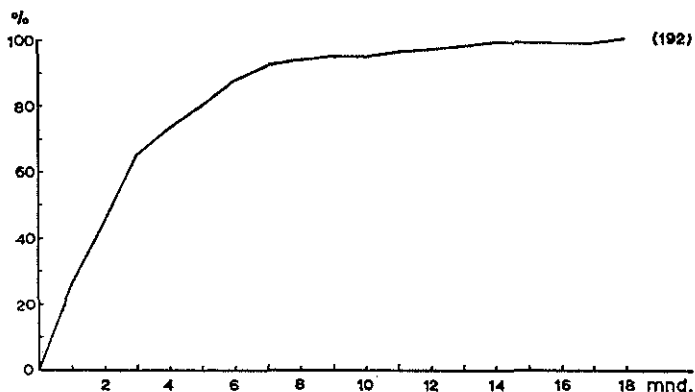
Tabel II.

	$\delta/\text{♀}$	sex-ratio ( $\delta/\text{♀}$ )
Totaal	111/82	1.4 : 1
$\leq 15$ jaar	95/66	1.5 : 1
$> 15$ jaar	16/16	1 : 1

Daar in de literatuur de indeling  $\leq 15$  en  $> 15$  jaar wordt aangegeven, omdat de prognose voor patiënten  $> 15$  jaar beter zou zijn, werd deze indeling ook in deze analyse aangehouden. Het medulloblastoma komt in deze analyse meer voor bij jongens dan bij meisjes. Boven de leeftijd van 15 jaar is de verdeling over beide geslachten gelijk. Evenals in deze serie wordt in de literatuur vermeld het frequenter voorkomen van deze tumor bij jongens  $\leq 15$  jaar (Crue, 1958; MacFarland, 1969; Jenkin, 1969; Bloom, 1969). Ook boven de leeftijd van 15 jaar wordt het medulloblastoma vaker gediagnostiseerd bij mannen (Aron, 1969; Chang et al, 1969), alhoewel minder uitgesproken dan op jongere leeftijd.

#### 4.2.3. Anamnese.

De cumulatieve verdeling van de klachtenduur is weergegeven in afb. 3. 50% van de patiënten had een klachtenduur korter dan van 2.8 maanden. De gemiddelde klachtenduur bedroeg 3.6 maanden. Bij 10% van de patiënten was de klachtenduur  $\leq 14$  dagen en bij 10% langer dan 7 maanden.



Afb. 3: cumulatieve verdeling van de klachtenduur.

De meest voorkomende klachten waren:

1. hoofdpijn
2. braken
3. anorexie
4. loopstoornissen, rompataxie
5. visusklachten (dubbelzien)
6. spraakstoornissen
7. duizeligheid
8. lusteloosheid

Deze bevindingen komen overeen met die vermeld in de literatuur (Aron, 1971; Bond, 1969).

### 4.3. Tumorfactoren

#### 4.3.1. Pathologische Anatomie

Naast het klassieke medulloblastoma wordt in de literatuur een variant beschreven, het arachnoidale cerebellair sarcoma.

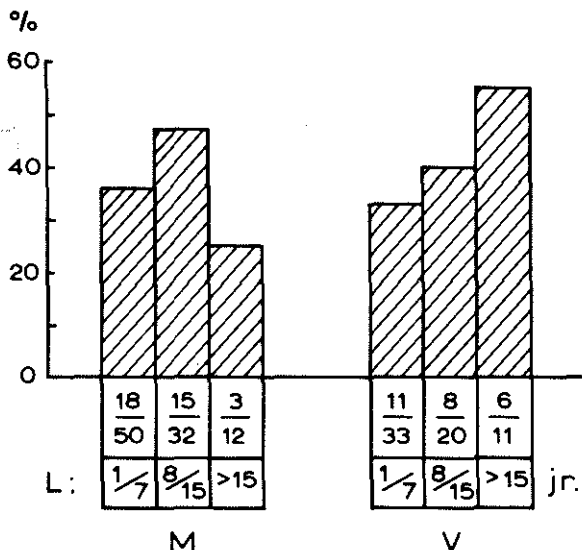
In de literatuur (Rubinstein en Nortfield, 1964; Bloom, 1971) worden de volgende kenmerken van het arachnoidale cerebellair sarcoma gegeven:

- 1) het zou vaker voorkomen in de laterale delen van de cerebellaire hemisferen, zodat snelle invasie in de leptomeningen kan optreden.
- 2) het zou vaker voorkomen bij oudere patiënten.
- 3) de verdeling over beide geslachten zou gelijk zijn.
- 4) de prognose zou beter zijn dan die van het klassieke medulloblastoma.

In deze analyse kwam het arachnoidale cerebellair sarcoma vier maal voor. Gezien dit kleine aantal en de identieke behandeling van het klassieke medulloblastoma en het arachnoidale cerebellair sarcoma is geen rekening gehouden met deze variant.

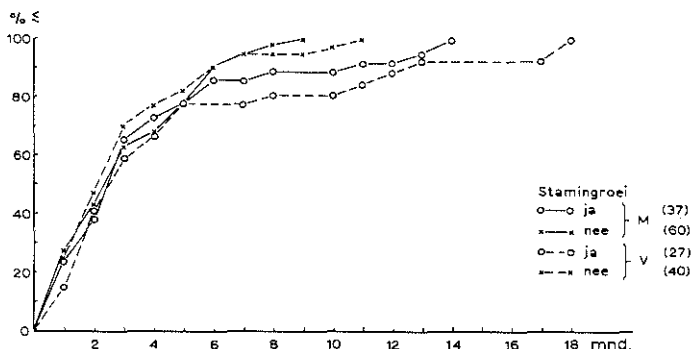
#### 4.3.2. Uitbreiding van de tumor

Ingroei van de tumor in de hersenstam werd 64 maal waargenomen. Dit verschijnsel was niet statistisch significant\* gecorreleerd met leeftijd en geslacht (afb. 4).



Afb. 4: percentages stamingroei van de tumor i.v.m. leeftijd en geslacht.

De anamneseduur bleek in deze analyse niet gerelateerd te zijn aan de wél of niet bestaande doorgroei van de tumor in de hersenstam. De anamneseduur was in beide geslachten vergelijkbaar\*\* (Afb. 5).



Afb. 5: cumulatieve verdeling van de klachtenduur i.v.m. geslacht en met stamingroei van de tumor.

\* chi-kwadraat toets

\*\* Kruskal-Wallis toets

## 5. **Behandeling en directe complicaties.**

Overzicht van behandeling van alle patiënten (afb. 6.)

### 5.1. **Neurochirurgie.**

De hieronder beschreven techniek is de techniek zoals wordt toegepast in het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt sinds 1962. In de andere centra waren soms kleine verschillen in de techniek toegepast, waarop niet wordt ingegaan, doch de technieken waren vergelijkbaar.

#### Cerebellaire craniotomie.

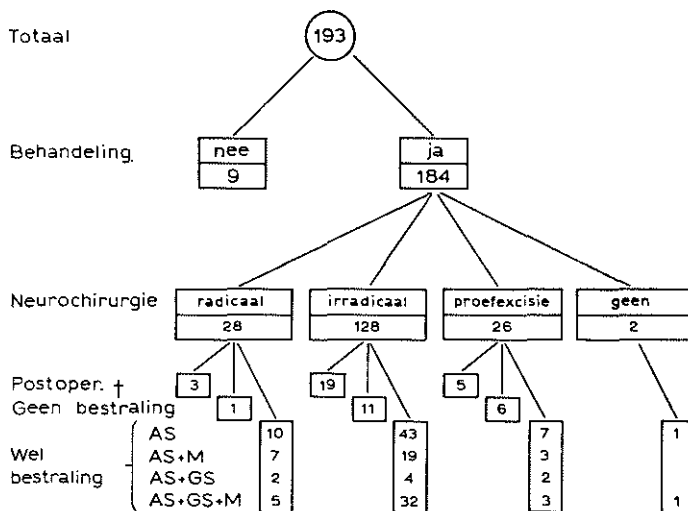
Over het algemeen wordt direct in aansluiting aan de ventriculografie de achterste schedelgroeve geëxploreerd. (3.2.) Hiertoe wordt een mediane incisie boven de achterste schedelgroeve gelegd, de spieren afgeschoven, de achterste atlasboog weggenomen en het planum occipitale weggeknabbeld, waarna de dura mater zichtbaar wordt, die al of niet gespannen staat. Nadat de dura mater (Y- of T-vormig) geopend is, komt het cerebellum à vue, waarbij opvalt dat de vermis vergroot is. Indien er drukverhoging bestaat, zijn de tonsillen meestal ingedaald. Zodra tumorweefsel zichtbaar is, wordt gekeken waarvan de tumor uitgaat en wordt de uitbreiding van de tumor nagegaan met name wordt gelet of er ingroei van de tumor in de hersenstam is.

De bedoeling van de operatie is de diagnose histologisch te bevestigen en door decompressie de liquorcirculatie te herstellen en de liquordruk d.m.v. shunts te normaliseren.

Doorgaans streeft men naar radicale operatie. Veelal en vooral bij stamingroei, kan slechts een irradicale ingreep worden toegepast.

Een enkele maal wordt met proefexcisie volstaan.

Afb. 6 geeft weer de verdeling van patiënten volgens toegepaste chirurgische ingreep en volgens de daarop volgende radiotherapeutische behandeling.



AS: achterste schedelgroeve  
 GS: gehele schedel (cerebrum)  
 M : myelum

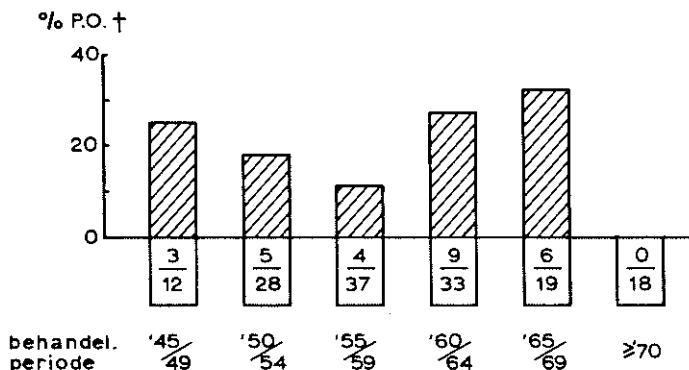
Afb. 6: de verdeling van patiënten volgens de toegepaste chirurgische ingreep en volgens de daarop volgende radiotherapeutische behandeling.

### 5.1.2. Complicaties.

#### Operatiemortaliteit.

Onder operatiemortaliteit wordt verstaan de sterfte op de dag van operatie en op de eerste dag postoperatief.

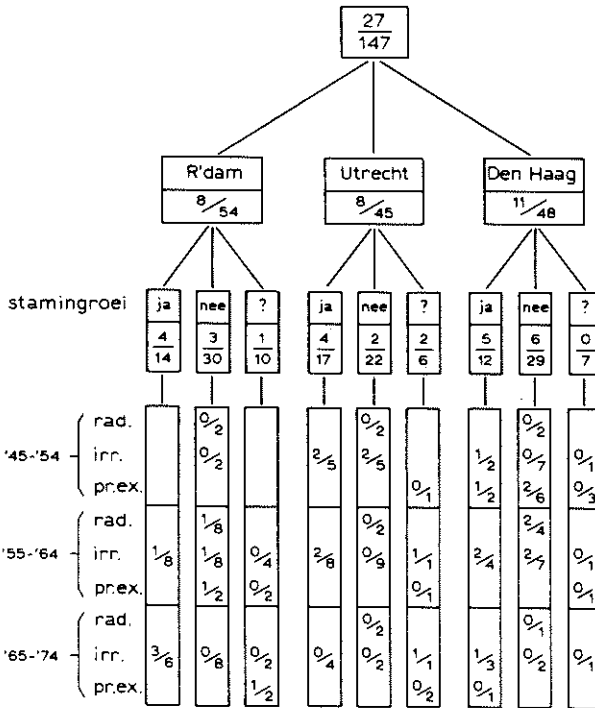
De operatiemortaliteit was na te gaan in drie centra: Den Haag, Rotterdam en Utrecht. 27 van de 147 geopereerde patiënten stierven t.g.v. de operatie (18%). Het percentage postoperatieve mortaliteit wisselde vrij willekeurig in de loop der jaren (afb. 7). Na 1970 was de operatiemortaliteit 0%. Er werd aanzienlijk minder getracht radicaal te opereren (één patiënt).



Afb. 7: percentage postoperatieve sterfte in de verschillende perioden.

Om de mogelijke invloed op de operatiemortaliteit na te gaan van de factoren stamingroei, type operatie, behandelingsperiode en centrum van operatie, werd het volgende diagram geconstrueerd (afb. 8): 27 van de 147 geopereerde patiënten stierven postoperatief.

De operatiemortaliteit in de 3 centra bedroeg in Rotterdam 8/54, in Utrecht 8/45 en in Den Haag 11/48, waarvan er resp. 4, 4 en 5 overleden, waarbij stamingroei aanwezig was en resp. 3, 2, 6, waarbij geen stamingroei was. De verdeling van de operatiemortaliteit over de behandelingsperioden 1945-1954, 1955-1964 en 1965-1974 in verband met het type operatie — radicaal, irradicaal of proefexcisie — is te zien in afb. 8.



Afb. 8: Aantal postoperatief doden onderverdeeld naar centrum, stamingsgroei, periode en type operatie

Er werd alleen een correlatie gevonden tussen de postoperatieve sterfte en stamingsgroei in samenhang met het type operatie. Bij irradicale operatie, dankzij poging tot radicale verwijdering, was de operatiemortaliteit in de groep met stamingsgroei significant\* hoger dan in de groep zonder stamingsgroei.

Indien slechts een proefexcisie werd genomen bleek de operatiemortaliteit daarentegen niet aantoonbaar beïnvloed te worden door stamingsgroei (tabel III).

Tabel III: percentage postoperatieve sterfte i.v.m. stamingsgroei. Rotterdam, Utrecht, Den Haag

	Stamingsgroei			Geen stamingsgroei			
	Rad.	Irrad.	Pr.ex.	Rad.	Irrad.	Pr.ex.	
Postoper. †	—	12	1	3	5	3	24
Niet postoper. †	—	28	2	20	45	5	100
% Postoper. †	—	30%	33%	13%	10%	38%	124
Totaal	30%			14%			23 ?
							stamingsgroei

In de literatuur wordt de operatiemortaliteit opgegeven van 12 tot 52%, Ingraham 48%, Bodian 59%, McFarland 69%.

\* chi-kwadraat toets (P < 0,05)



## 5.2. Radiotherapie.

### 5.2.1. Techniek.

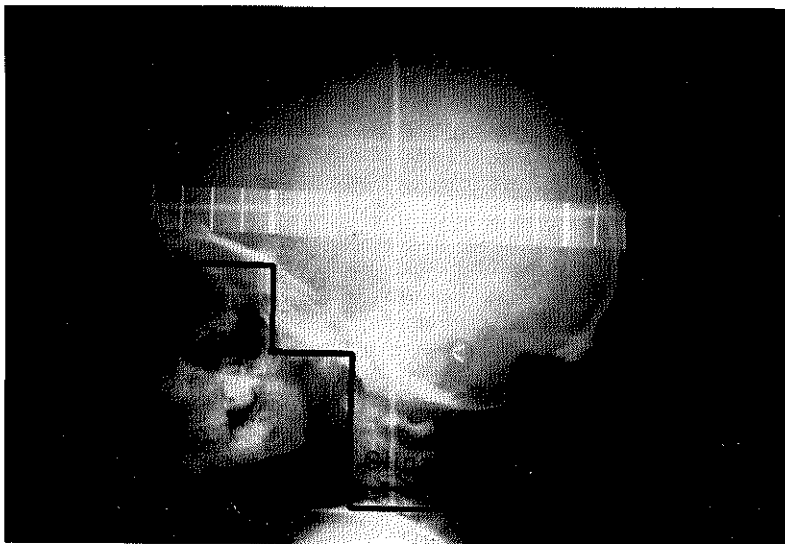
Aanvankelijk werd bij de radiotherapeutische behandeling van het medulloblastoma, waarbij de bestraling alleen op de achterste schedelgroeve was gericht, bestraald d.m.v. orthovoltage apparatuur. De doses op de achterste schedelgroeve varieerden van 100 rad TD / 2 weken tot 6400 rad TD / 8 weken. De doses gegeven op het cerebrum en het myelum, indien er metastasen waren opgetreden in het cerebrum en/of om het myelum schommelen resp. van 1100 rad TD / 5 weken tot 6400 rad TD / 8 weken en van 300 rad TD / 2 weken tot 3300 rad TD / 5 weken. (Onder myelumbestraling wordt verstaan bestraling van het gehele spinaalkanaal t/m de 2e sacrale wervel).

Sinds de laatste jaren wordt d.m.v. supervoltage apparatuur bestraald. De hiermee gegeven doses op de achterste schedelgroeve varieerden van 2500 rad TD / 5 weken tot 6000 rad TD / 8 weken; de doses op het cerebrum en myelum varieerden van 2500 rad TD / 5 weken tot 4800 rad TD / 6 weken en van 1000 rad TD / 2 weken tot 4800 rad TD / 6 weken.

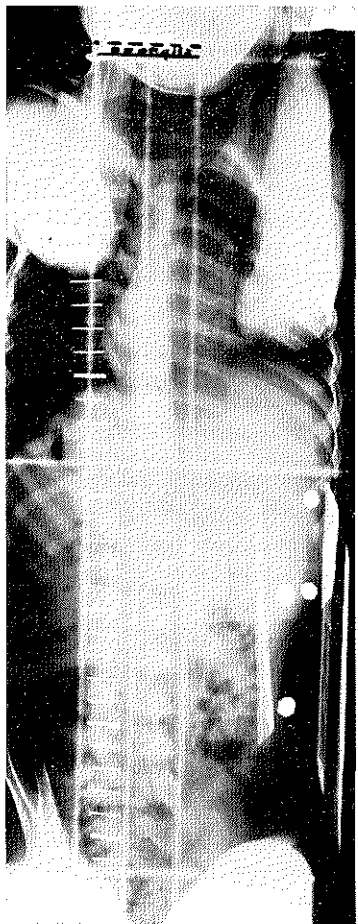
Gecorreleerd aan hun behandelingsresultaten gaven Paterson en Farr (Manchester) in 1953 aan, dat bij een stralingsdosis van 3500 rad TD op het cerebrum en op het spinaalkanaal redelijk goede resultaten werden verkregen (3 jaars overlevingspercentage voor kinderen van 54 %). Daarentegen meldde Jenkin (Toronto), dat van 30 kinderen behandeld in de periode 1952-1965 met  $\pm$  3200 rad TD / 4-5 weken op het gehele centrale zenuwstelsel (Manchester techniek), er 15 een lokaal recidief ontwikkelden en 3 cerebrale/spinale metastasen, zodat Jenkin ertoe kwam — n.a.v. dit grote aantal lokaal recidieven 1000-1500 rad TD / 7-10 dagen extra op de fossa posterior te geven, waardoor de lokale recidiefrequentie daalde en betere overlevingspercentages werden bereikt. (3 en 5 jaars overlevingspercentages van resp. 62 % en 53 %).

Na internationaal overleg zijn de huidige stralingsdoses — voor kinderen  $>$  2 jaar en volwassenen — 3500 rad TD / 5 weken op het gehele centrale zenuwstelsel, gevolgd door 1500 rad TD / 2 weken op de achterste schedelgroeve, terwijl de stralingsdoses voor kinderen  $\leq$  2 jaar resp. 3000 rad TD / 5 weken en 1500 rad TD / 2 weken zijn, gezien de gevoeligheid van „jong” zenuwweefsel voor bestraling.

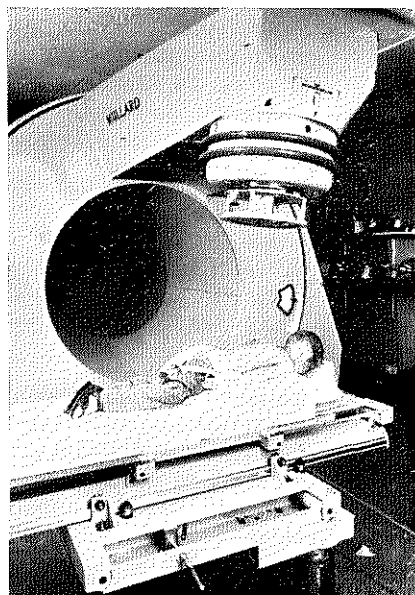
Om een homogene bestraling te verkrijgen wordt van iedere patiënt in het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut een afdruk (cast) gemaakt van schedel en romp, (afb. 9) waardoor de patiënt gedurende de bestraling gefixeerd ligt. De schedel wordt bestraald via twee laterale velden (afb. 10a); het spinaalkanaal via een achterveld (afb. 10b). Om een goede aansluiting te krijgen tussen het schedel- en het myelumveld (slipzonegebied) worden aan de hand van uitgebreide berekeningen over- of onderdosering in het slipzonegebied voorkómen. De hulp van de fysicus is daarbij gewenst.



afb. 10b



afb. 10a



afb. 9

### 5.2.2. **Complicaties.**

Ten gevolge van de bestraling op de schedel trad bij alle patiënten volledige haaruitval op van dat gedeelte van de huid, dat bestraald werd. Het haar keerde over het algemeen na enkele maanden weer terug.

Bij de 62 patiënten, waarbij het myelum electief werd bestraald, werd 20 maal leucopenie (d.w.z.  $< 2000$ , laagste waarde 1500) en 14 maal thrombopenie (d.w.z.  $< 100.000$ , laagste waarde 47000) waargenomen, zodat de bestraling tijdelijk gestaakt moest worden. Bij allen herstelde het bloedbeeld zich na het beëindigen van de radiatie.

Vijf patiënten waren blind voordat radiotherapie gegeven werd. De oorzaak hiervan moet gezocht worden in de progressieve intracraniële drukverhoging pre-operatief. Geen enkele patiënt was blind geworden door de bestraling.

Een patiënt ontwikkelde 13 maanden na het beëindigen van de bestraling defecten in de schedel (radionecrose). De dosis gegeven op de gehele schedel bedroeg 5200 rad TD / 19 fracties / 45 dagen. Progressieve encephalopathie werd geconstateerd bij 2 patiënten 10 en 20 maanden na behandeling. Het optreden van deze encephalopathie moest worden toegeschreven aan een ongunstige dosis — tijdrelatie van de toegediende straling, i.e.: een hoge dosis in relatief korte tijd. (de doses in de fossa posterior en in het myelum waren 5000 rad TD / 32 fracties / 6 weken en 6400 rad TD / 42 fracties / 8 weken.

Eén patiënt ontwikkelde een jaar na het beëindigen van de radiatie een myelopathie (dwarslaesie) t.g.v. een hoge stralingsdosis.

Enmaals werden gedurende de follow-up multipiele basaalcelcarcinomen op het behaarde hoofd, in de nek en op de rug geconstateerd. Deze huidtumoren ontwikkelden zich ter plaatse van het bestralingsveld 4 jaar na bestraling. Of deze huidtumoren veroorzaakt zijn door de bestraling of een onderdeel vormen van de V facomatose, is niet uit te maken.

Daar pas sinds 1970 het gehele centrale zenuwstelsel bestraald wordt, is over de groeiremming t.g.v. de bestraling van de wervelkolom nog niets met zekerheid vast te stellen.

### 5.3. **Chemotherapie.**

#### 5.3.1. **Methodiek.**

12 Patiënten werden behandeld met chemotherapie na chirurgie (1 na radicale, 11 na irradicale operatie) en radiotherapie (bestraling alleen achterste schedelgroeve 4, achterste schedelgroeve en myelum 1, achterste schedelgroeve, myelum en cerebrum 7).

Bij deze 12 patiënten werden de volgende chemotherapeutica gebruikt:

vincristine	6 x
methotrexaat	3 x
vincristine + methotrexaat	1 x
vincristine + endoxan	1 x
vincristine + endoxan + methotrexaat	1 x

De doseringen waren als volgt:

- vincristine van 1 tot 2 mg / week I.V.
- methotrexaat 5 mg / per 4 weken I.V.
- cyclophosphamide van 30 mg / dag tot 300 mg per 2 weken per os.

Doorgaans werd na het einde van de bestraling begonnen met de chemotherapie.

### 5.3.2. **Complicaties.**

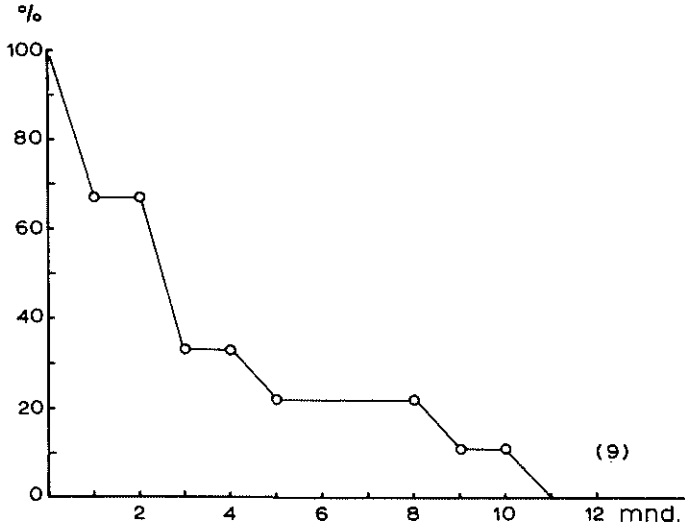
Op de 12 patiënten met chemotherapie behandeld, werd driemaal leuco- (< 2000) en thrombopenie (< 100.000) waargenomen, vooral na methotrexaat intrathecaal. Misschien had de bestraling reeds deze complicaties veroorzaakt.

Tweemaal werd perifere neuropathie geconstateerd (NN peroneï en tibiales), veroorzaakt door vincristine. Er werd dan overgegaan op de halve dosis of de vincristine werd tijdelijk gestaakt.

## 6. Overleving.

### 6.1. Beloop na behandeling.

In de analyse zijn 193 patiënten opgenomen, postoperatief stierven 27. Negen patiënten werden niet behandeld daar de diagnose niet gesteld werd gedurende het leven, maar pas bij obductie; deze laatsten waren binnen een jaar na het eerste symptoom overleden. (afb. 11).

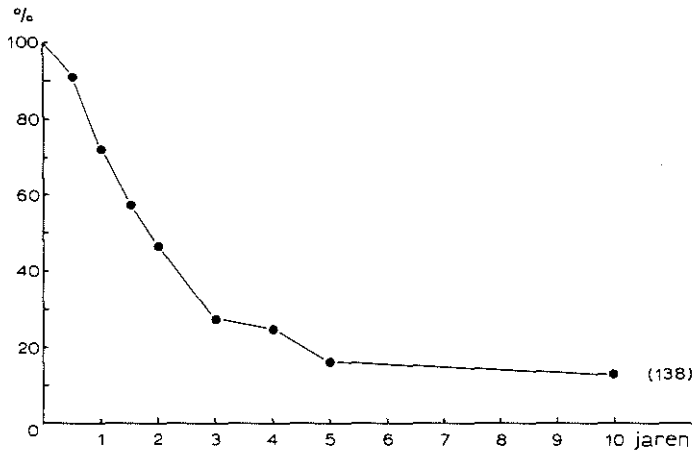


Afb. 11: overlevingscurve van niet behandelde patiënten. (9)

18 Patiënten werden niet bestraald; negen hiervan waren in te slechte algemene conditie.

139 Patiënten werden bestraald: bij 137 was de diagnose neurochirurgisch bevestigd, bij twee werd de diagnose pas bij obductie geverifieerd.

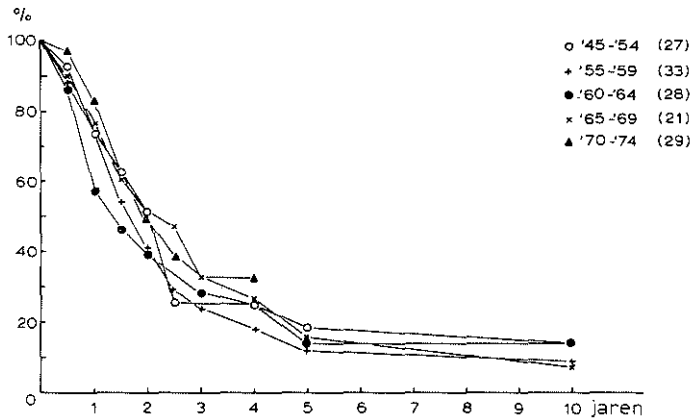
De overlevingskansen van alle bestraalde patiënten zijn weergegeven in afbeelding 12.



Eén direct na behandeling verloren uit de follow-up.

Afb. 12: overlevingscurve van bestraalde patiënten. \*

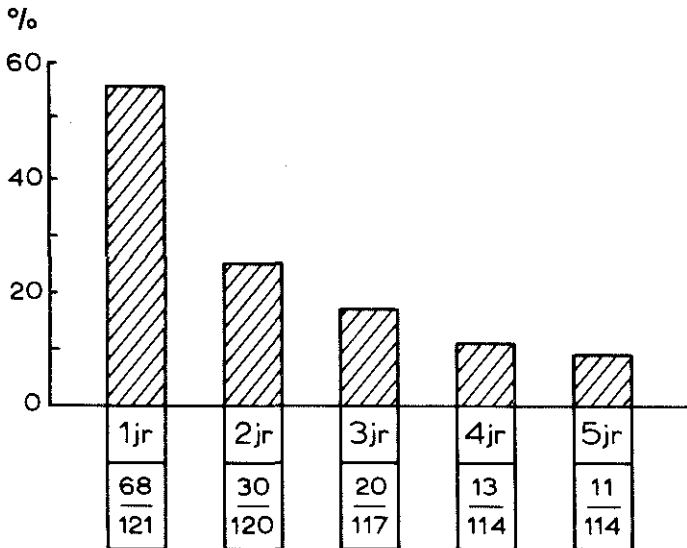
6.1.1. De overlevingsduren in de verschillende jaren lieten weinig verschillen zien (afb. 13). Mogelijk valt voor de periode 1970-1974 een enigszins verbeterde prognose waar te nemen in verband met het feit, dat in deze periode in de meeste centra begonnen werd met bestraling van het gehele centrale zenuwstelsel.



Afb. 13: overlevingscurven van bestraalde patiënten in de verschillende jaren. \*

\* actuariële berekeningsmethode volgens Berkson & Gage.

6.1.2. De tumorvrije overlevingskansen van hen, waarvan met zekerheid het al dan niet aanwezig zijn van tumor kan worden vastgesteld op verschillende tijdstippen, is weergegeven in afb. 14.



Afb. 14: tumorvrije overlevingskansen 1, 2, 3, 4 en 5 jaar na het stellen van de diagnose.

## 6.2 Locaal recidief.

Onder lokaal recidief van het medulloblastoom wordt verstaan klinisch manifest neoplasma in de achterste schedelgroeve na een ogenschijnlijk tumorvrije periode na toegepaste therapie.

Patiënten met lokaal residu, waarbij klinisch geen tumorvrije periode aanwezig was, zijn niet in deze beschouwing opgenomen.

De diagnose lokaal recidief werd gesteld op grond van één of meerdere van de onderstaande criteria:

1. symptomatologie
2. neurologisch onderzoek / ventriculografie
3. operatie

In 6 gevallen werd lokaal recidief gevonden bij obductie.

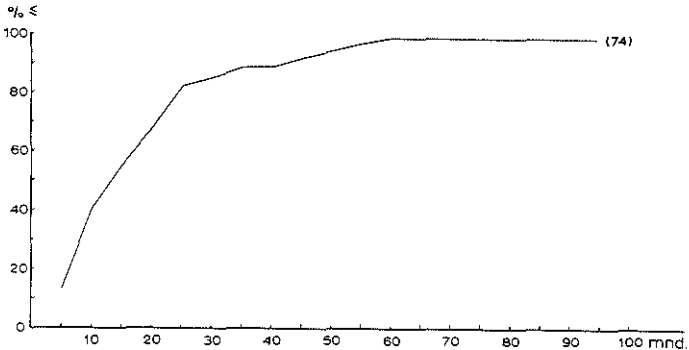
6.2.1. Aantal lokale recidieven, waargenomen tijdens de follow-up:

Locaal recidief	74
Geen lokaal recidief	73
Onbekend	19

## 6.2.2. Tijd van optreden van het locale recidief.

Bij 50 % van de patiënten, die een lokaal recidief ontwikkelden, werd het locale recidief binnen 13 maanden na de dag van operatie gediagnostiseerd (afb. 15).

Na  $\pm$  60 maanden is de kans op het optreden van een lokaal recidief te verwaarlozen (1 patiënt).



Afb. 15: cumulatieve verdeling van het optreden van het locale recidief.

## 6.2.3. Relatie tussen stralingsdosis op de achterste schedelgroeve en het optreden van lokaal recidief.

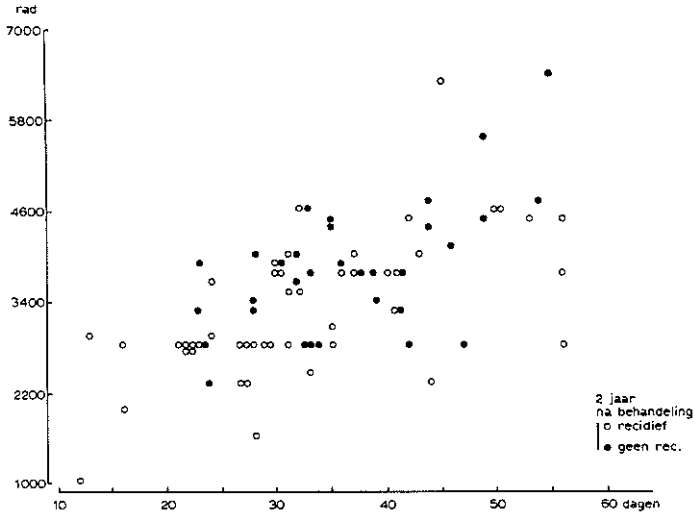
Bij diegenen, waarbij de achterste schedelgroeve was bestraald, werd nagegaan of de gegeven stralingsdosis invloed had op de frequentie van het optreden van lokaal recidief.

Alleen die patiënten werden in de analyse opgenomen, waarvan op een bepaald tijdstip met zekerheid een lokaal recidief kon worden aangetoond of uitgesloten. Daar binnen twee jaar 80 % van de locale recidieven was gediagnostiseerd, leek het verantwoord om slechts deze tijdsspanne te betrekken in het onderzoek naar dosis-tijdrelatie in verband met lokaal recidief.

Afb. 16 toont het aantal locale recidieven in het totale patiëntenbestand 2 jaar na behandeling.

In afb. 16 is te zien, dat bij hogere dosis op de achterste schedelgroeve, er een trend bestaat tot afname van de locale recidief-frequentie, doch een definitieve uitspraak is niet te geven. \*

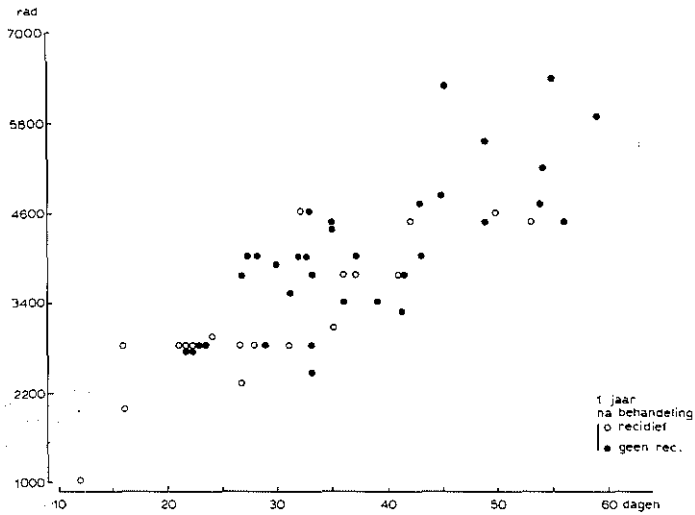




Afb. 16: dosis-tijd relatie i.s.m. de lokale recidieffrequentie en het optreden van lokaal recidief.

\* In afb. 16 zijn niet aangegeven:  
 wel lokaal recidief: 3800 rad TD/63 dagen  
 geen lokaal recidief: 3000 rad TD/69 dagen; 3700 rad TD/67 dagen;  
 6300 rad TD/111 dagen.

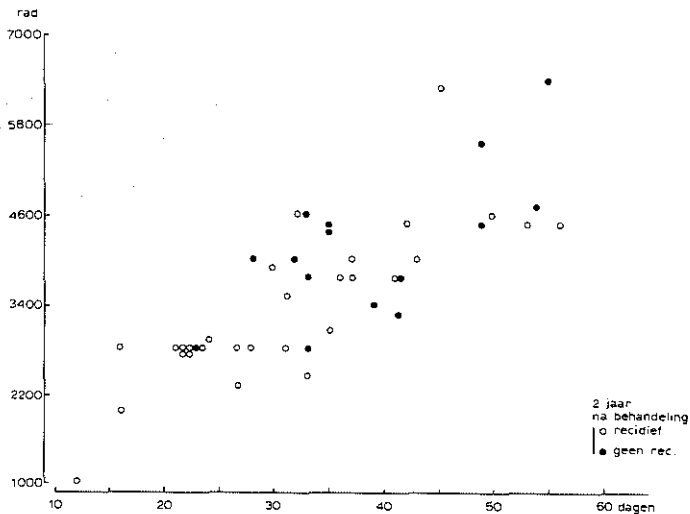
Het optreden van lokaal recidief bij irradicaal geopereerde patiënten  $\leq 15$  jaar in samenhang met de dosis-tijd relatie een en twee jaar na behandeling wordt gegeven in afb. 17\* <sup>(1)</sup> en afb. 18\* <sup>(2)</sup>. Ook hier was, wat betreft het optreden van lokaal recidief i.s.m. dosis en tijd, geen uitspraak te doen. Van 15 patiënten was de dosis in de achterste schedelgroeve niet te achterhalen.



Afb. 17: dosis-tijd relatie i.s.m. de lokale recidieffrequentie een jaar na de behandeling, bij irradicaal geopereerde patiënten  $\leq 15$  jaar.

\* (1) In afb. 17 zijn niet aangegeven:

Geen lokaal recidief: 3000 rad TD/69 dagen, 3700 rad TD/67 dagen, 3800 rad TD/63 dagen. 5600 rad TD/76 dagen, 6000 rad TD/89 dagen, 6300 rad TD/111 dagen.



Afb. 18: dosis-tijd relatie i.s.m. de lokale recidieffrequentie twee jaar na de behandeling bij irradicaal geopereerde patiënten  $\leq 15$  jaar.

\* (2) In afb. 18 zijn niet aangegeven:

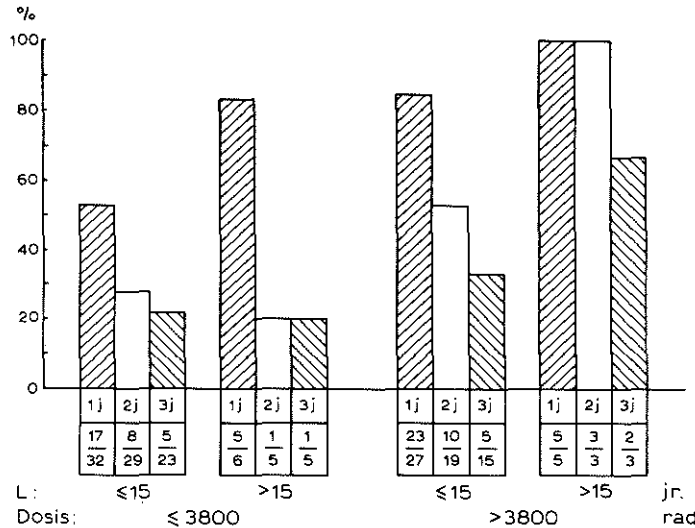
Wel lokaal recidief: 3800 rad TD/63 dagen

Geen lokaal recidief: 3000 rad TD/69 dagen, 3700 rad TD/67 dagen 6300 rad TD/111 dagen.

### Recidief vrije overlevingskansen.

Na irradicale operatie, in de leeftijdsgroep  $\leq 15$  jaar, bleek, indien een stralingsdosis van  $> 3800$  rad TD op de achterste schedelgroeve was gegeven, de éénjaars recidief-vrije overlevingskans significant hoger te zijn dan in geval van een stralingsdosis van  $\leq 3800$  rad TD (afb. 19).  $3800$  rad TD werd gekozen, omdat deze stralingsdosis de mediane dosis was d.w.z.  $50\%$  van de bestraalde patiënten had  $\leq 3800$  rad TD op de achterste schedelgroeve gekregen en  $50\%$   $> 3800$  rad TD.

Wat betreft de twee- en driejaars recidiefvrije overlevingskansen van de irradicaal geopereerde patiënten konden, gezien de kleine aantallen, geen conclusies worden getrokken.



Afb. 19: de een-, twee- en driejaars recidiefvrije overlevingskansen i.v.m. stralingsdosis en leeftijd voor irradicaal geopereerde patiënten.

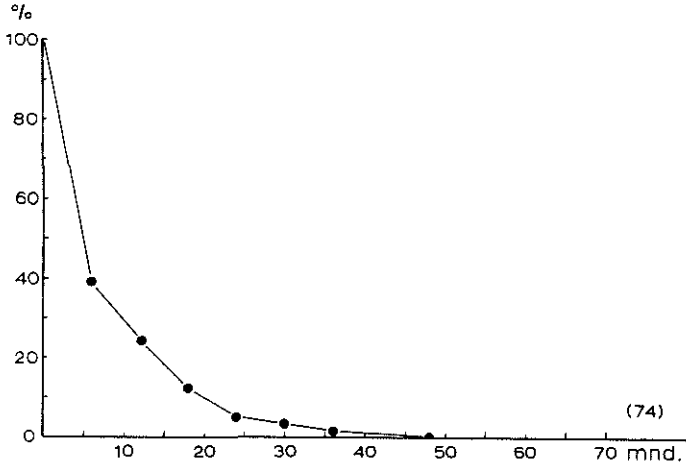
Tabel IV toont de fracties recidief-vrije patiënten een-, twee- en driejaar na de behandeling in relatie tot de stralingsdosis, leeftijd en type chirurgie (radicale operatie, proefexcisie). Aan de kleine getallen konden geen conclusies worden verbonden.

Tabel IV: de fracties recidief-vrije patiënten 1, 2 en 3 jaar na de behandeling, in relatie tot de stralingsdosis, leeftijd en type chirurgie (radicale operatie, proefexcisie).

OPERATIE	LEEFTIJD (JAREN)	DOSIS (RAD)	1 jaar	2 jaar	3 jaar
radicaal	$\leq 15$	$\leq 3800$	$\frac{8}{9}$	$\frac{5}{9}$	$\frac{4}{9}$
		$> 3800$	$\frac{2}{2}$	$\frac{1}{1}$	$\frac{1}{1}$
	$> 15$	$\leq 3800$	$\frac{4}{5}$	$\frac{4}{5}$	$\frac{3}{4}$
		$> 3800$	$\frac{2}{2}$	$\frac{2}{2}$	$\frac{1}{2}$
proefexcisie	$\leq 15$	$\leq 3800$	$\frac{4}{7}$	$\frac{1}{6}$	$\frac{1}{6}$
		$> 3800$	$\frac{2}{2}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{1}$
	$> 15$	$\leq 3800$	0	0	0
		$> 3800$	$\frac{1}{1}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{1}$

#### 6.2.4. Overleving na optreden van het 1e locale recidief.

50 % van de patiënten met een lokaal recidief stierf binnen vijf maanden na het stellen van de diagnose hiervan. (Afb. 20). Allen waren binnen 48 maanden overleden, waarvan 20 na ontwikkeling van een 2e lokaal recidief.



Afb. 20: overlevingscurve na optreden van het 1e locale recidief.

#### 6.2.5. Behandeling van het 1e locale recidief.

Van de 74 patiënten, die een lokaal recidief ontwikkelden, werden er 46 niet behandeld wegens slechte algemene conditie. 9 Patiënten werden wederom geopereerd, allen irradiëerbaar. 5 Van deze 9 en 19 niet-geopereerde patiënten werden met radiotherapie behandeld (tabel V).

Tabel V: behandeling van het 1e locale recidief (74 patiënten).

	Geen RT	RT	
Irrad. operatie	4	5	9
Geen operatie	46	19	65
	50	24	

RT = radiotherapie.

De stralingsdosis (na operatie) van het recidief varieerde van 2800 rad TD / 21 dagen tot 3900 rad TD / 42 dagen.

De stralingsdosis (zonder operatie) van het recidief varieerde van 1800 rad TD / 21 dagen tot 4900 rad TD / 30 dagen.

### 6.2.6. Optreden van een 2e locale recidief.

Alle patiënten (20) die het 1e locale recidief overleefden, ontwikkelden een 2e locale recidief.

### 6.2.7. Overleving na optreden van het 2e locale recidief.

Diegenen, die een 2e locale recidief ontwikkelden, overleden allen binnen 24 maanden na het stellen van de diagnose hiervan. 90 % van hen stierf binnen zes maanden.

### 6.2.8. Behandeling van het 2e locale recidief.

Van de 20 patiënten, die een 2e lokaal recidief ontwikkelden, werden er 14 niet behandeld. Van 1 patiënt waren geen gegevens hieromtrent. 5 Patiënten werden wederom bestraald (tabel VI).

Tabel VI: behandeling van het 2e locale recidief (20 patiënten).

geen RT	RT	?	
14	5	1	20

RT = radiotherapie

### 6.2.9. Morbiditeit na optreden van het 1e locale recidief.

74 patiënten ontwikkelden een lokaal recidief; 46 hiervan waren in een zo slechte algemene conditie, dat geabstineerd werd. Zes patiënten werden ondanks de slechte algemene conditie behandeld (drie patiënten werden alleen bestraald, één werd alleen irradiëerend geopereerd en twee werden irradiëerend geopereerd en bestraald) en overleden gedurende de bestraling (2) en binnen een maand na het beëindigen van de behandeling (4). Bij 10 van de 22 behandelde patiënten trad een tijdelijke, subjectieve verbetering op. De klachten van hoofdpijn en braken verdwenen; de cerebellaire symptomen (ataxie, coördinatiestoornissen, nystagmus) verminderden, doch bij 9 trad progressie van deze symptomen op binnen twee tot zes maanden na behandeling van het 1e locale recidief, duidend op een 2e lokaal recidief.

8 patiënten overleden aan het 2e locale recidief, één aan een 3e locale recidief en één aan metastasen in het myelum. Van één patiënt ontbraken de gegevens omtrent de morbiditeit. Deze patiënt ontwikkelde later een 2e locale recidief waaraan hij overleed.

Van de overige 11 behandelde patiënten waren er 9 met een ernstige ataxie waardoor zij niet in staat waren zelfstandig te staan of te lopen. Ook verschijnselen van dysartrie en nystagmus waren aanwezig.

Eén patiënt ontwikkelde tegelijkertijd een dwarslaesie; één was hemipareetisch en blind (progressieve intracraniale drukverhoging). Deze 11 patiënten waren allen invalide. Acht hiervan overleden aan een 2e lokaal recidief, twee aan spinale metastasen en één aan een 3e lokaal recidief.

## Conclusie

Het optreden van een lokaal recidief houdt een grote morbiditeit en 100 % sterfte in, onafhankelijk van het feit of het locale recidief behandeld wordt of niet. Daarom is bestraling van de achterste schedelgroeve met adequate dosis, direct postoperatief, noodzakelijk om het optreden van het locale recidief te voorkómen.

### 6.3. Metastasen.

#### 6.3.1. Spinale metastasen.

Onder spinale metastasen worden verstaan tumoruitzaaiingen om het myelum en om de cauda, onafhankelijk van het feit of dit gebied wel of niet bestraald werd.

De diagnose spinale metastasen werd gesteld op grond van één of meerdere van de onderstaande criteria:

1. symptomatologie
2. neurologisch onderzoek
3. myelografie
4. neurochirurgische ingreep

##### 6.3.1.1. Het vóórkomen van spinale metastasering.

Van 15 patiënten ontbraken gegevens hieromtrent.

Drie patiënten hadden reeds bij het begin van de behandeling spinale metastasen.

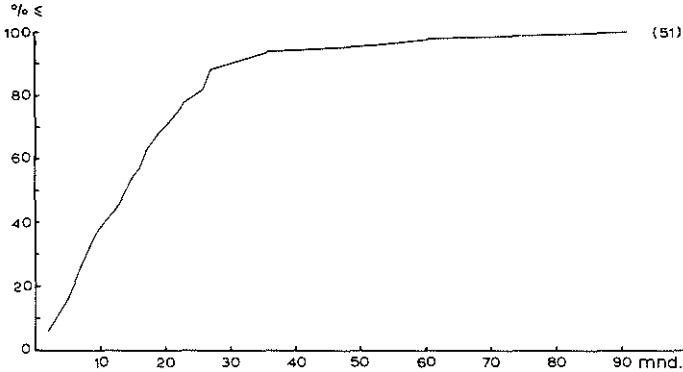
In het totale patiëntenbestand ontwikkelden gedurende de follow-up 51 van 148 patiënten spinale metastasen.

	totaal	spinale metastasen
Spinale metastasen vóór radiotherapie	3	3
Geen data omtrent spinale metastasen	15	
Myelum niet bestraald	86	39
Myelum wèl bestraald	62	12

### 6.3.1.2. Tijdstip van optreden van spinale metastasen.

Bij 50 % van de patiënten, die spinale metastasen ontwikkelden, werden deze metastasen binnen 14 maanden na de dag van operatie gediagnostiseerd (afb. 21).

Na  $\pm$  36 maanden is de kans op optreden van spinale metastasen te verwaarlozen. (2 patiënten).



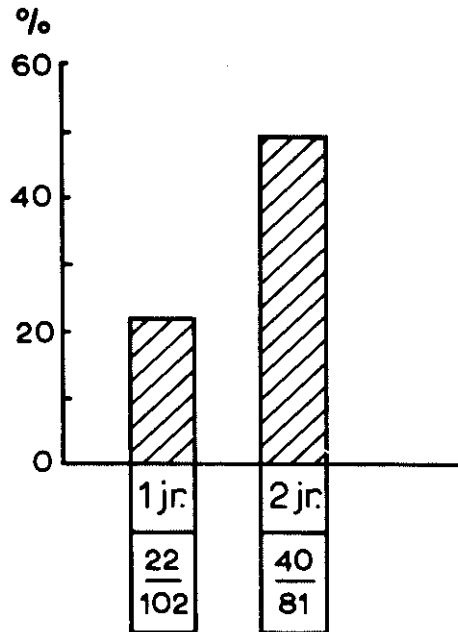
Afb. 21: cumulatieve verdeling van het optreden van spinale metastasen.

### 6.3.1.3. Relatie tussen de stralingsdosis op het myelum en het optreden van spinale metastasen.

Bij diegenen, waarbij het myelum electief — i.e. zonder klinisch aantoonbare metastasen in het myelum — was bestraald, werd nagegaan of de gegeven stralingsdosis in relatie stond tot de frequentie van spinale metastasering.

Om de verschillende percentages spinale metastasering te vergelijken is het nodig om alleen die patiënten in de analyse op te nemen die lang genoeg geobserveerd konden worden om op een bepaald tijdstip met zekerheid metastasering te kunnen aannemen of uitsluiten.

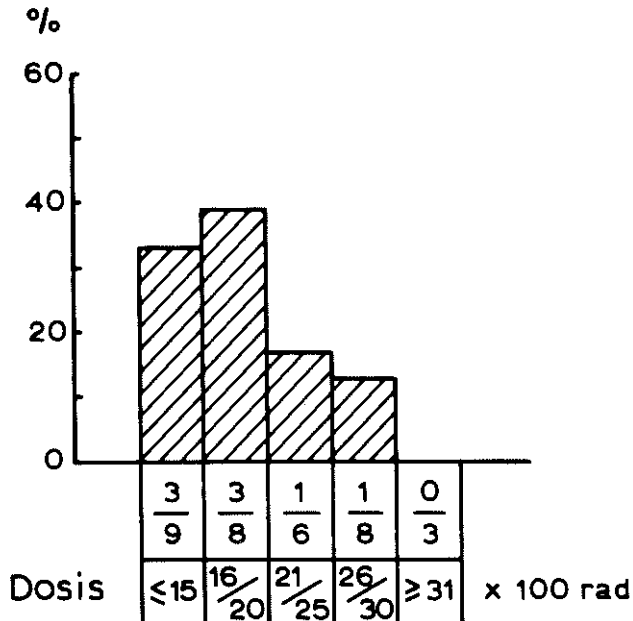
Daar binnen twee jaar 80 % van alle spinale metastasen was gediagnostiseerd, leek het verantwoord, evenals bij lokaal recidief, om slechts deze tijdsspanne te betrekken in de beoordeling van de kans op spinale metastasen.



Afb. 22: percentages spinale metastasering één en twee jaar na operatie.

Afb. 23 toont, dat met toenemende stralingsdosis de frequentie van spinale metastasen afneemt.

Bij een dosis  $\geq 3000$  rad /  $\pm$  5-6 weken op het myelum traden geen spinale metastasen op.



Afb. 23: frequentie van spinale metastasering i.v.m. de stralingsdosis op het myelum.



Tabel VII toont de mediane tijd, waarin de stralingsdosis op het myelum werd gegeven.

Tabel VII

DOSIS	MEDIAAN
1500	rad / 15 dagen
1600 - 2000	rad / 25 dagen
2100 - 2500	rad / 25 dagen
2600 - 3000	rad / 39 dagen
3100	rad / 43 dagen

6.3.1.4. Relatie tussen het type operatie en het optreden van spinale metastasen. (zie ook 7.3.2.)

Om dezelfde reden als bij 6.3.1.3. werd om de relatie tussen het type operatie en het optreden van spinale metastasen na te gaan het tijdstip van 2 jaar na de behandeling genomen.

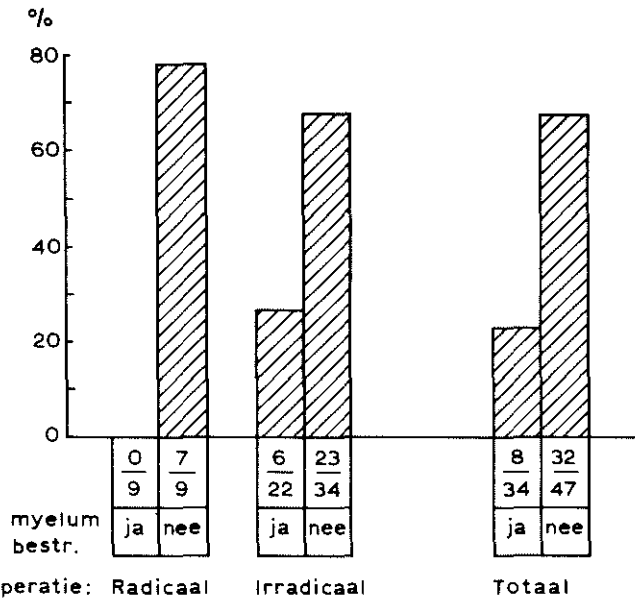
Er traden géén spinale metastasen op bij die patiënten die radicale chirurgie ondergingen en bestraald werden op het myelum (9). Werd daarentegen na radicale chirurgie het myelum niet bestraald, dan bleek 78 % der patiënten (7/9) spinale metastasen te ontwikkelen (afb. 24). Dit significante verschil ( $P < 0.01$  \*) in het optreden van spinale metastasen toont, dat ook na radicale chirurgie bestraling van het myelum noodzakelijk is.

Bij irradicale operatie zonder myelumbestraling traden spinale metastasen op bij 23 van 34 patiënten (68 %). Werd het myelum wél bestraald na irradicale operatie, dan daalde de frequentie tot 6/22 (27 %). Dit significante verschil ( $P < 0.01$  \*\*) benadrukt nog eens de noodzakelijkheid van electieve bestraling van het myelum. Over de frequentie van optreden van spinale metastasering indien slechts proefexcisie werd gedaan al dan niet gevolgd door bestraling van het myelum, kon, gezien het kleine aantal patiënten, geen uitspraak worden gedaan.

Tussen het optreden van spinale metastasen na radicale chirurgie, gevolgd door myelumbestraling (0/9) en na irradicale chirurgie met myelumbestraling (6/22) bleek geen statistisch significant verschil te bestaan.

\* Fisher toets

\*\* chi-kwadraat toets



Afb. 24: spinale metastasering i.v.m. radicaliteit van de operatie en het al of niet geven van electieve myelumbestraling.

#### 6.3.1.5. Relatie tussen de leeftijd en het optreden van spinale metastasen.

Er werden geen verschillen gevonden in metastaseringsfrequentie tussen de verschillende leeftijdsgroepen.

#### 6.3.1.6. Localisatie van spinale metastasen.

Uit tabel VIII is te zien, dat spinale metastasen vóórkomen zowel cervicaal, thoracaal als lumbaal en dat de combinatie van deze 3 localisaties het meest frequent is. Om deze reden is altijd bestraling van het gehele myelum aangewezen.

Aantal patiënten met spinale metastasen : 51

Aantal patiënten met meer dan één localisatie : 28

Aantal localisaties : 102

Tabel VIII: vóórkomen van spinale metastasen in verschillende delen van het myelum.

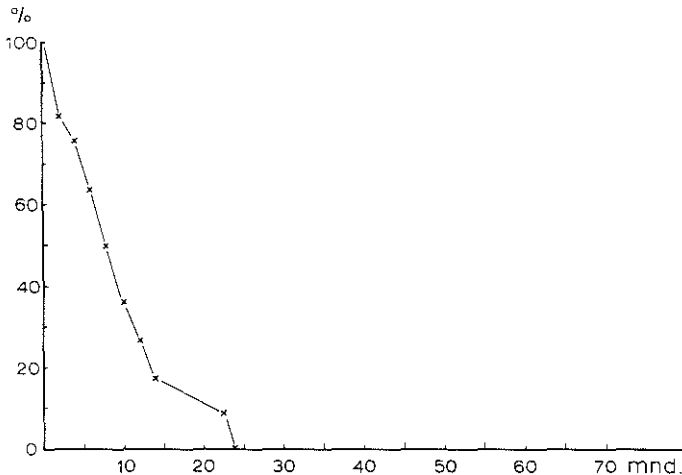
	aantal patienten	%
Cervicaal	3	2
Thoracaal	8 (+1)	5
Lumbaal	13 (+1)	9
Cerv./Thor.	2	1
Cerv./Lumb.	3	2
Thor./Lumb.	3	2
Cerv./Thor./Lumb.	19 (+1)	13
Geen metastasen	97	66
?	15	

( ) : spinale metastasen bij diagnose

#### 6.3.1.7. Prognose na optreden van spinale metastasen.

Diegenen, die uitsluitend spinale metastasen ontwikkelden, overleden allen binnen 24 maanden na het stellen van de diagnose (afb. 25).

Het feit dat, indien spinale metastasen optreden, de prognose infaust is, benadrukt nog eens de noodzaak van electieve bestraling van het spinaalkanaal.



Afb. 25: overlevingscurve na optreden van spinale metastasen (11 patiënten).

### 6.3.1.8 Morbiditeit na optreden van spinale metastasen.

51 patiënten ontwikkelden spinale metastasen; bovendien hadden 3 patiënten reeds bij het stellen van de diagnose spinale metastasen.

17 van de 51 patiënten werden niet behandeld omdat tegelijkertijd met de spinale metastasen een lokaal recidief (13 patiënten) en/of cerebrale metastasen (4 patiënten) werden gediagnostiseerd, zodat geabstineerd werd.

Van de 34 wel behandelde patiënten (3 operatie; 32 radio-therapie: 750 - 4000 rad TD / 1-4 weken) waren er slechts 5, bij wie de diagnose spinale metastasering werd gesteld, vóórdat een dwarslaesie was opgetreden. Na radiatie van het gehele myelum (2000-3200 rad / 4-5 weken) leidden deze patiënten een normaal leven (6-24 maanden), doch ontwikkelden later een lokaal recidief (4) en metastasen hoog cervicaal (1), waaraan zij overleden.

Bij 26 van de overige 29 patiënten, die een dwarslaesie ten gevolge van de tumormetastasering om het myelum ontwikkelden, bleven deze verlamingsverschijnselen (parese benen / parese armen en benen) bestaan, ondanks de radiotherapie. Allen waren invalide.

3 patiënten waren na radiatie van het myelum niet in staat los te lopen, doch wel met hulpmiddelen.

Deze 29 patiënten stierven later aan uitbreiding van de tumor, hetzij lokaal recidief, hetzij cerebrale / spinale metastasering of combinatie hiervan.

### 6.3.2. Cerebrale metastasen.

Onder cerebrale metastasen worden verstaan tumoruitzaaiingen in het cerebrum (en in de leptomeningen rond het cerebrum) buiten de achterste schedelgroeve, onafhankelijk van het feit of dit gebied wel of niet werd bestraald.

De diagnose cerebrale metastasering werd gesteld op grond van een of meerdere van de onderstaande criteria:

1. symptomatologie
2. neurologisch onderzoek
3. electro-encefalografie
4. carotisangiografie
5. neurochirurgische ingreep.

#### 6.3.2.1. Het vóórkomen van cerebrale metastasering.

Van 20 patiënten ontbraken de gegevens hieromtrent. 7 patiënten hadden reeds bij het begin van de behandeling cerebrale metastasen.

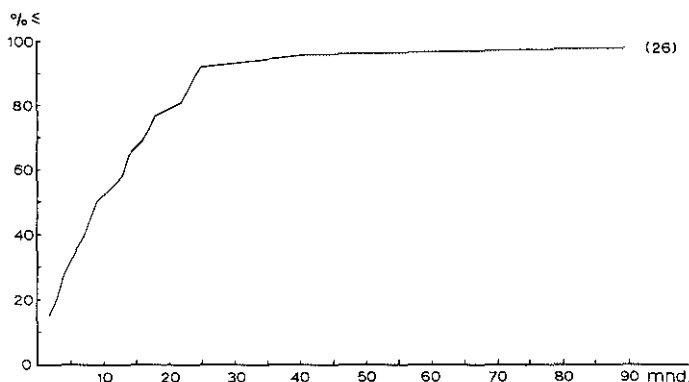
In het totaal resterende patiëntenbestand ontwikkelden gedurende de follow-up 26 op 139 patiënten cerebrale metastasen.

	Totaal	Cerebrale metastasen
Cerebrale metastasen vóór radiotherapie	7	7
Geen data omtrent cerebrale metastasen	20	
Cerebrum niet bestraald	98	23
Cerebrum wel bestraald	41	3

### 6.3.2.2. Tijdstip van optreden van cerebrale metastasen.

Bij 50% van de patiënten, die cerebrale metastasen ontwikkelden, werden deze metastasen binnen 8 maanden na de dag van operatie gediagnostiseerd. (Afb. 26).

Na  $\pm$  24 maanden is de kans op optreden van cerebrale metastasen te verwaarlozen (1 patiënt).



Afb. 26: cumulatieve verdeling van het optreden van cerebrale metastasen.

### 6.3.2.3. Relatie tussen stralingsdosis op het cerebrum en het optreden van cerebrale metastasen.

Daar slechts 3 patiënten, waarvan het cerebrum electief — i.e. zonder klinisch aantoonbare metastasen in het cerebrum — bestraald was, cerebrale metastasen ontwikkelden, was niet na te gaan of de gegeven stralingsdosis in relatie stond tot het optreden van cerebrale metastasen.

De gegeven doses in het cerebrum bedroegen bij deze 3 patiënten: 1100, 3000 en 4500 rad /  $\pm$  20-30 fracties.

#### 6.3.2.4. **Relatie tussen radicaliteit van de operatie en het optreden van cerebrale metastasen.**

Om de verschillende percentages cerebrale metastasering te vergelijken, is het nodig om alleen die patiënten, in de analyse op te nemen, die lang genoeg geobserveerd konden worden om met zekerheid metastasering te kunnen aantonen of uitsluiten. Hiervoor leek het verantwoord, evenals bij lokaal recidief en spinale metastasering om slechts de tijdsspanne 2 jaar na de operatie te betrekken in het onderzoek, daar binnen die periode 90 % van alle cerebrale metastasen was gediagnostiseerd.

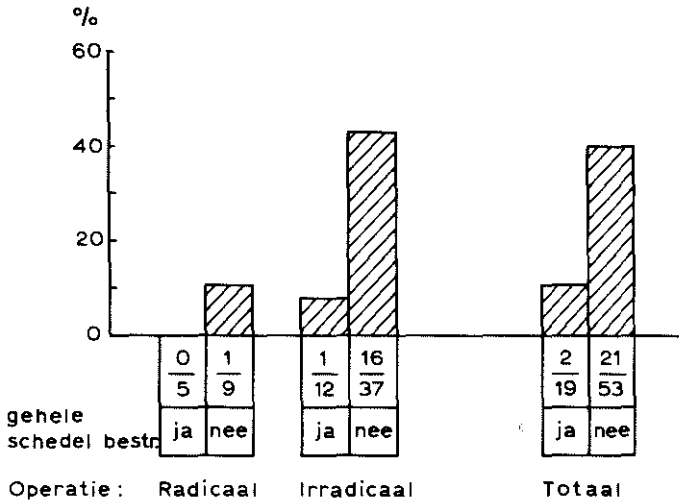
26 patiënten ontwikkelden cerebrale metastasen binnen 2 jaar na operatie. 7 patiënten, die reeds cerebrale metastasen hadden bij het stellen van de diagnose, zijn niet in de analyse opgenomen. Bij radicale operatie zonder cerebrumbestraling, ontwikkelde 1/9 (11 %) patiënten cerebrale metastasen in tegenstelling tot 0/5 (0 %) patiënten indien na radicale chirurgie het cerebrum bestraald werd. Dit verschil is echter niet significant. (Afb. 27). Werd er irradiëerend geopereerd zonder cerebrumbestraling dan bleken 16 van 37 patiënten (43 %) cerebrale metastasen te ontwikkelen, terwijl indien wel electief het cerebrum werd bestraald deze frequentie daalde tot 1/12 (8 %).

Deze trend toont dat electieve bestraling misschien belangrijker is dan radicale operatie, hoewel ook dit verschil niet significant is t.g.v. de kleine aantallen. (Afb. 27).

Indien alleen een proefexcisie werd genomen zonder cerebrumbestraling, dan ontwikkelden 3 op 6 patiënten metastasen en indien het cerebrum wel bestraald werd 1 op 2 patiënten. Ook deze aantallen waren te klein om conclusies te trekken.

Wordt echter, afgezien van het type chirurgie de cerebrale metastasering beoordeeld 2 jaar na behandeling, dan blijkt dat zonder cerebrumbestraling 21 op 53 patiënten (40 %) metastasen in cerebro ontwikkelden. Werd daarentegen het cerebrum wel bestraald dan daalde de frequentie tot 2 op 19 (10 %). Dit significante verschil ( $P < 0.05$  \*) toont dat electieve cerebrumbestraling verantwoord is.

\* chi-kwadraat toets



Afb. 27: cerebrale metastasering i.v.m. radicaliteit van de operatie en het al of niet geven van electieve cerebrumbestraling.

#### 6.3.2.5. Relatie tussen leeftijd en het optreden van cerebrale metastasen.

Er werd geen correlatie gevonden tussen het optreden van cerebrale metastasen en de leeftijd.

#### 6.3.2.6. Localisatie van cerebrale metastasen.

In tabel IX is te zien, dat cerebrale metastasen verspreid waren over het gehele cerebrum en ook in de meningen vóórkomen. Om deze reden is altijd bestraling van het gehele cerebrum aangewezen.

Aantal patiënten met cerebrale metastasen	26
Aantal localisaties	30
Aantal patiënten met meer dan één localisatie	4

Tabel IX: vóórkomen van cerebrale metastasen in verschillende delen van het cerebrum.

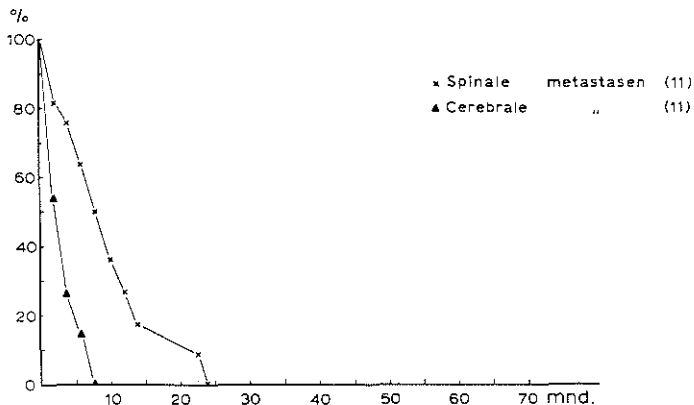
	aantal patienten	%
Meningen	8 (+3)	6
Chiasmastreek	2	1
Frontaal	0 (+1)	0
Temporaal	2	1
Parietaal	2 (+1)	1
in cerebro	8 (+2)	6
Temp. en pariet.	1	1
in cerebro li.+re.	1	1
Chiasma en temp.	1	1
in cerebro en meningen	1	1
Geen metastasen	113	81
?	20	

( ) : cerebrale metastasen bij diagnose

### 6.3.2.7. Prognose na het optreden van cerebrale metastasen.

Diegenen, die uitsluitend cerebrale metastasen ontwikkelden, overleden allen binnen 8 maanden na het stellen van de diagnose (afb. 28).

Deze infauste prognose van patiënten met cerebrale metastasen benadrukt wederom de noodzaak van electieve cerebrumbestraling.



Afb. 28: overlevingscurven na optreden van cerebrale en spinale metastasen.



### 6.3.2.8. Morbiditeit na het optreden van cerebrale metastasen.

Van de 26 patiënten, die gedurende de follow-up cerebrale metastasen ontwikkelden werden 21 niet behandeld, omdat zij in een te slechte algemene conditie waren. Bij 11 van deze 21 patiënten waren, naast cerebrale metastasen ook spinale metastasen, lokaal recidief of beide aanwezig.

2 patiënten werden symptomatisch behandeld met anti-convulsiva. 3 patiënten ontvingen radiotherapie (2000-2500 rad TD / 2-5 weken, waarvan één na irradicale operatie). Zowel diegenen die behandeld werden als diegenen, die niet behandeld werden, waren totaal invalide.

### 6.3.3. Metastasen buiten het centrale zenuwstelsel.

Bij 3 patiënten werden metastasen buiten het centrale zenuwstelsel vastgesteld:

1. botmetastasen (1) in het os ileum, 11 maanden na behandeling.
2. lymfkliermetastasen (2) in hals en supraclaviculair gebied, 5 en 8 maanden na beëindiging van de behandeling.

Ook in de literatuur worden deze metastasen beschreven. (Banna, 1970; Bates, 1973; Lewis, 1973.)

### **Conclusie van 6.3.**

Daar electieve bestraling van het myelum de metastasering om het myelum vermindert (6.3.1.3./6.3.1.4.) en daar eveneens electieve bestraling van het cerebrum de metastasering in het cerebrum drukt (6.3.2.4.) en daar als er eenmaal metastasering om het myelum of cerebrum opgetreden is een grote morbiditeit ontstaat en 100% overlijdt (afb. 28), is radiatie van het myelum en het cerebrum bij de behandeling van het medulloblastoma verantwoord, mede gezien het feit, dat complicaties t.g.v. radiatie van het myelum en het cerebrum met de huidige techniek in een competent ge-outilleerd centrum te verwaarlozen zijn.

### 6.4. **Validiteit.**

21 kinderen en 5 volwassenen waren op de census datum in leven. De validiteit was na te gaan bij 17 kinderen en 5 volwassenen. Van 2 kinderen ontbraken de gegevens hieromtrent, 2 gingen verloren uit de follow-up, resp. 34 en 38 maanden na de behandeling. Van de 17 kinderen leefden er 2 met een lokaal recidief en hadden ernstige cerebellaire symptomen; van de overige 15 leidden 12 een normaal leven, waarvan 2 lichte neurologische afwijkingen vertonen (nervus abducensparese, lichte ataxie). Eén patiënt had een dwarslaesie t.g.v. de bestraling; één was lam en blind, één heeft een progressieve encephalopathie. Van de 12 laatstgenoemde patiënten bezochten er 2 de B.L.O.-school.

21 kinderen

2 geen gegevens omtrent validiteit

2 uit de follow-up verloren

2 lokaal recidief

10 geen neurologische afwijkingen

2 lichte neurologische afwijkingen

3 Ernstige afwijkingen	}	2 encephalopathie	}	cerebraal dysfunctioneren
		1 dwarslaesie		lam/blind

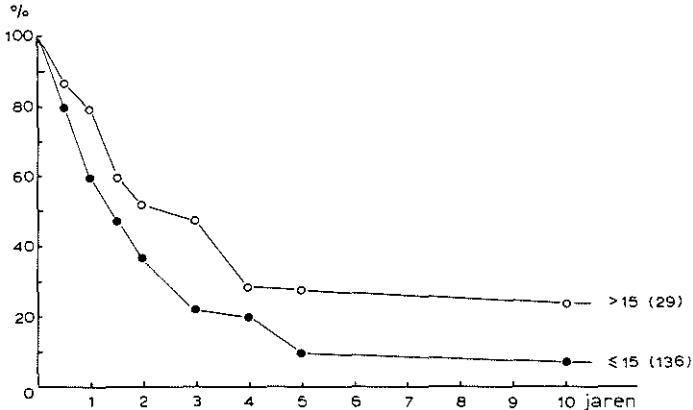
De 5 volwassen patiënten leiden een normaal leven en vertonen geen neurologische restverschijnselen.

## 7. Factoren, die de prognose beïnvloeden.

### 7.1. Gastheer factoren.

#### 7.1.1. Leeftijd.

Worden de overlevingskansen onderzocht van de jongere ( $\leq 15$  jaar) en van de oudere patiënten ( $> 15$  jaar), afgezien van de gegeven therapie, dan wordt de indruk verkregen, dat de oudere patiënten een betere prognose hebben. (Afb. 29).

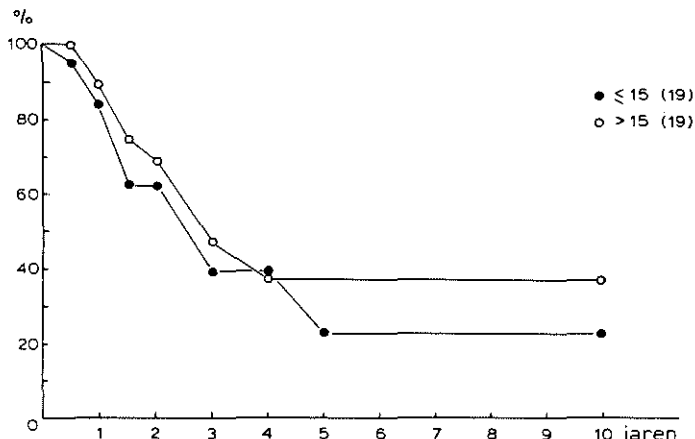


Afb. 29: overlevingscurven i.v.m. leeftijd.

Om een zuiver beeld te verkrijgen van de invloed van de leeftijd op de prognose, werd bij iedere patiënt uit de categorie „volwassenen” ( $> 15$  jaar) een patiënt uit de groep „kinderen” ( $\leq 15$  jaar) gekozen met overeenkomstig geslacht en vergelijkbare therapie, waarbij een dosisverschil van maximaal 20% per bestralingssoort werd toegelaten. In dat geval van meerdere keuzemogelijkheden werd dat paar gevormd, dat wat behandelingscondities betreft het meest gelijkend was. Op deze wijze konden 19 paren worden gevormd. Van deze 19 paren waren er 9 waarbij de oudere partner een betere overleving had dan de jongere. Bij 7 paren had de oudere partner een slechtere overleving. In 3 gevallen was geen uitspraak mogelijk, daar de kortste overleving een partner betrof, die op de censusdatum nog in leven was.

De overlevingscurven van deze 2 groepen zijn weergegeven in afb. 30. Hieruit blijkt, dat na uitschakelen van mogelijke prognose beïnvloedende factoren (7.1.2., 7.3.1., 7.3.2.) de leeftijd geen significant \* verband houdt met de overlevingskans.

\* tekentoets



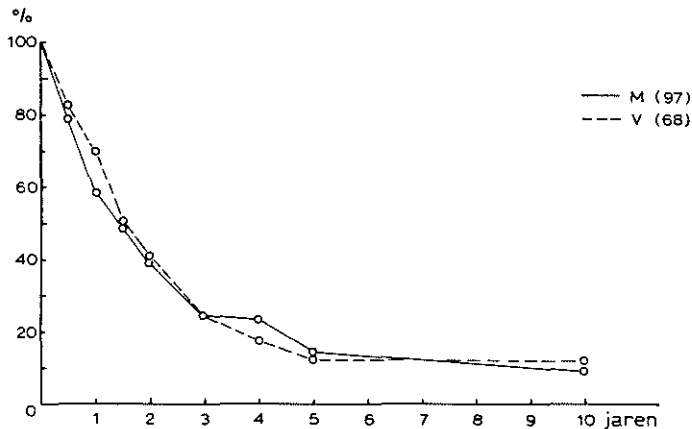
Afb. 30: overlevingscurven van vergelijkbare patiënten volgens leeftijd.

Dat de prognose van kinderen ( $\leq 15$  jaar) slechter is, kan verklaard worden door het feit, dat kinderen met een lagere stralingsdosis werden behandeld (bij 40% was de dosis in de achterste schedelgroeve  $\leq 3000$  rad TD, terwijl dit percentage in de groep  $> 15$  jaar 10% was). Kennelijk is niet de leeftijd als zodanig van belang, maar de agressiviteit van de bestraling.

Algemeen wordt in de literatuur aangegeven, dat de prognose voor volwassenen beter is dan voor kinderen (Ringerts & Tola, Spits, Miles). Bloom daarentegen meldt, dat de prognose voor volwassenen alleen beter is gedurende de eerste 3 jaar na behandeling. Na deze periode bleek de overleving voor volwassenene duidelijk slechter te zijn dan voor kinderen. In tegenstelling hiermee kan in dit onderzoek niet worden aangetoond, dat de leeftijd als zodanig een prognostische betekenis heeft.

### 7.1.2. Geslacht.

In het totale patiëntenbestand blijkt, afgezien van de gegeven therapie, het geslacht geen invloed te hebben op de prognose. (Afb. 31).

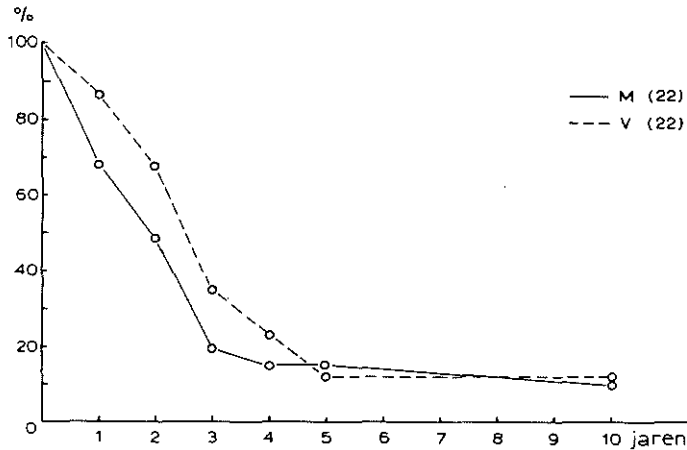


Afb. 31: overlevingscurven i.v.m. geslacht.

Om zuiver de invloed van het geslacht op de overleving na te gaan, met uitschakeling van andere beïnvloedende factoren, werden paren (man v.s. vrouw) geselecteerd naar overeenkomstige leeftijd en therapie (dosisverschil van maximaal 700 rad werd toegestaan om een voldoende aantal patiënten te krijgen ter vergelijking).

Van de zodanig gevormde 22 paren, hadden 8 vrouwen een langere overleving dan de overeenkomstige partner. Bij 12 paren was het effect andersom. In 2 gevallen was geen uitspraak mogelijk, daar de kleinste van de twee overlevingstijden een partner betrof, die op de censusdatum nog in leven was.

De overlevingscurven van deze twee groepen zijn weergegeven in afb. 32, waaruit blijkt, dat na uitschakelen van de mogelijke prognose beïnvloedende factoren (7.1.1., 7.3.1., 7.3.2.) het geslacht in deze analyse geen significant \* verband houdt met de overlevingskans.



Afb. 32: overlevingscurven volgens geslacht van vergelijkbare patiënten.

In de literatuur wordt aangegeven dat de prognose voor vrouwen gunstiger zou zijn dan voor mannen. (Paterson, McFarland, Bloom.) Hiervoor wordt geen verklaring gegeven.

\* rang - tekentoets

## 7.2. Tumorfactoren.

### 7.2.1. Histologische type.

In de literatuur wordt beschreven dat het desmoplastisch medulloblastoma (arachnoidale sarcoma van het cerebellum) een betere prognose zou hebben dan het klassieke medulloblastoma. In deze serie was het niet mogelijk om dit gegeven te toetsen, daar er slechts 4 patiënten met een desmoplastisch medulloblastoma waren.

De overleving van deze 4 patiënten was:

- 1 post-operatief dood
- 1 diagnose bij obductie (3 maanden na begin van klachten)
- 2 overleden na 16, respectievelijk 17 maanden na chirurgie.

### 7.1.3. Anamnese.

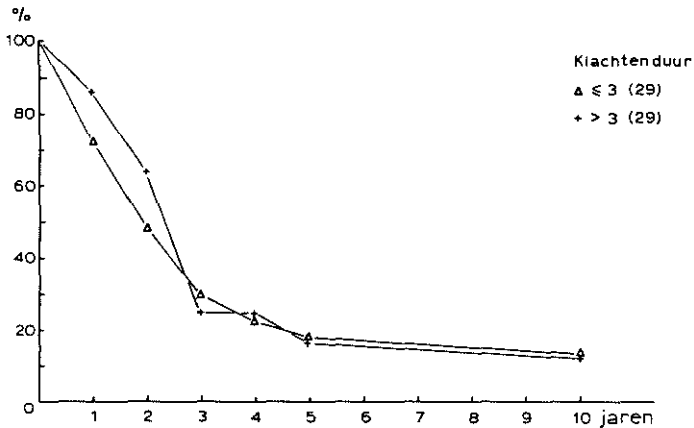
Om de mogelijke invloed van de klachtenduur op de overleving na te gaan, werd het patiëntenbestand ingedeeld in twee groepen nl. een groep met klachtenduur van  $\leq 3$  maanden en een groep met klachtenduur van  $> 3$  maanden.

Uit de op deze wijze gevormde groepen werden paren patiënten geselecteerd, die overeen kwamen in leeftijd, geslacht en toegepaste therapie (dosisverschil maximaal 700 rad).

In geval van meerdere mogelijkheden tot paarvorming werden die paren gekozen die qua behandelingstijdstip het meest overeen kwamen. Op deze wijze was het mogelijk 29 paren samen te stellen. Bij 12 van deze paren was de overleving het langst voor de partner met de kortere anamnese, terwijl bij 13 paren de partner met de langere klachtenduur een betere overleving had. In 4 van de gevallen was geen uitspraak mogelijk doordat de kortste van de twee overlevingen een patiënt betrof die op de censusdatum nog in leven was. Er kon geen statistisch significant verschil worden aangetoond\* (afb. 33).

De klachtenduur blijkt dus in deze analyse geen aantoonbare invloed op de prognose te hebben.

\* tekentoets



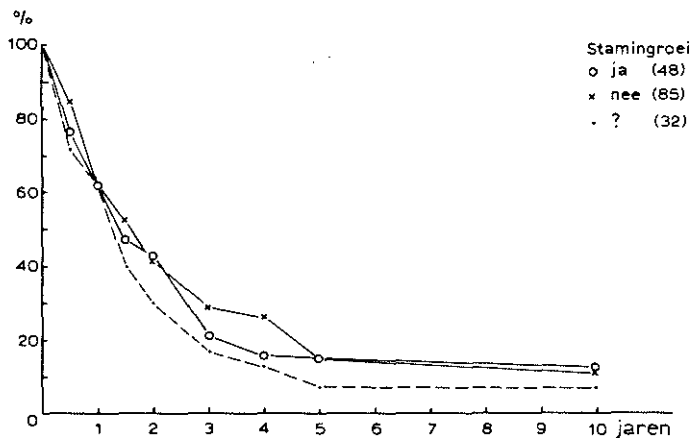
Afb. 33: prognose i.v.m. klachtenduur van vergelijkbare patiënten.

Ook in de literatuur wordt geen correlatie gevonden tussen klachtenduur en prognose.

### 7.2.2. Stamingroei.

Stamingroei betekent altijd irradicale operatie.

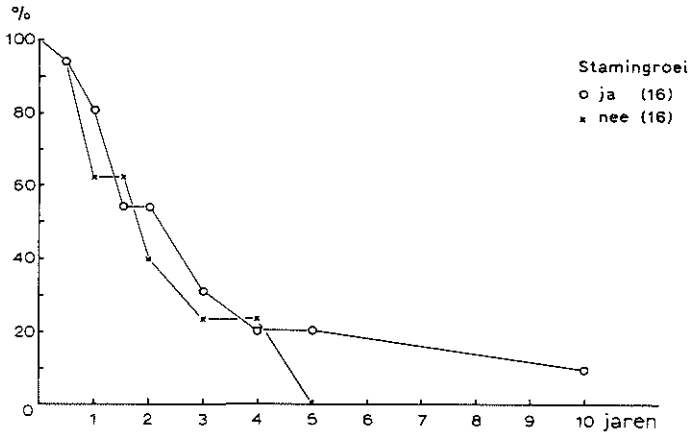
In het totale patiëntenbestand bleek er geen verschil in de prognose te zijn of er nu wél stamingroei bestond of niet (afb. 34). De bestralingstherapie was echter niet gelijk bij al deze patiënten, zodat deze conclusie met voorzichtigheid moet worden gehanteerd. (zie 7.3.).



Afb. 34: overlevingscurven i.v.m. stamingroei.

Teneinde de voorafgaande conclusie te toetsen werden (afgezien van de postoperatief doden) paren patiënten geselecteerd, waarvan de ene partner stamingroei had en de andere niet. Deze paren kwamen overeen wat betreft leeftijd, geslacht en bestralings-therapie (dosisverschil toegestaan van maximaal 700 rad).

In geval van meerdere keuzen werd dát paar gevormd dat wat behandelingstijdstip het dichtst bij elkaar lag. Op deze wijze bleek het mogelijk 17 paren te vinden. Bij 4 paren was geen uitspraak mogelijk omdat beide partners nog in leven waren op de census-datum, bij de overige 13 paren toonde de statistische toets \* geen significante verschillen. (Afb. 35).



Afb. 35: overlevingscurven volgens stamingroei bij vergelijkbare patiënten.

Conclusie: Stamingroei van de tumor blijkt in deze analyse geen aantoonbare invloed te hebben op de prognose.

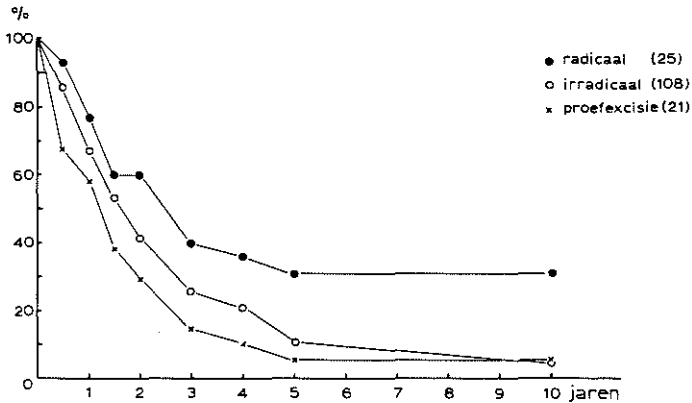
\* rang-tekentoets



### 7.3. Behandelingsfactoren.

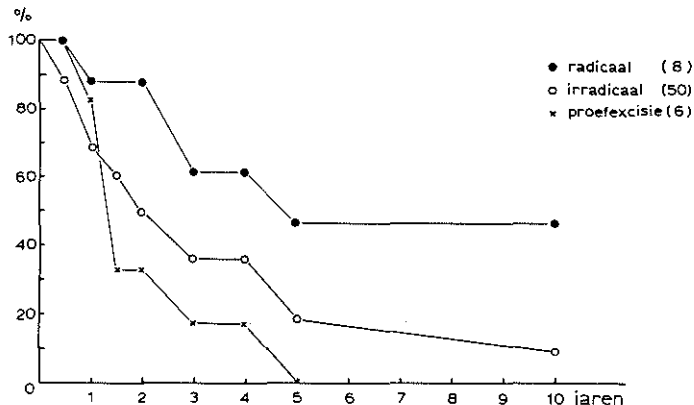
#### 7.3.1. Operatie.

Uit de analyse van alle patiëntengegevens wordt de indruk verkregen, dat de radicaal geopereerden een betere prognose hebben dan de irradicaal geopereerden en dan diegenen, waarbij alleen een proefexcisie werd genomen. (Afb. 36).

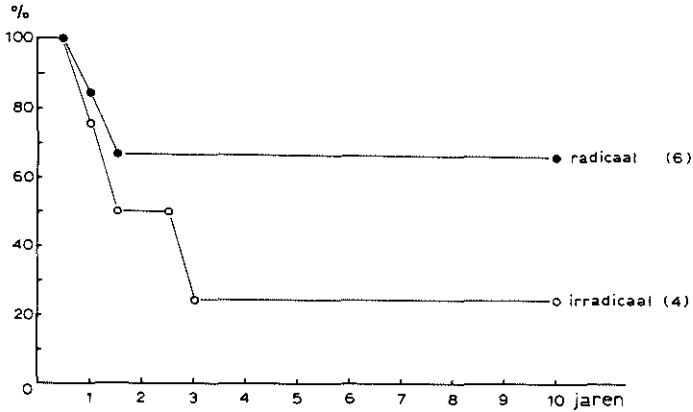


Afb. 36: overlevingscurven i.v.m. soort operatie.

De prognose i.v.m. het type operatie van patiënten, die dezelfde stralenterapie ontvingen (radiatie van de fossa posterior en myelum, van fossa posterior en gehele schedel, van fossa posterior en gehele schedel en myelum) wordt niet aantoonbaar beïnvloed door de leeftijd (Afb. 37 en 38; zie ook 7.3.2.).



Afb. 37: prognose i.v.m. type operatie van patiënten  $\leq 15$  jaar en bestraling van het gehele centrale zenuwstelsel.

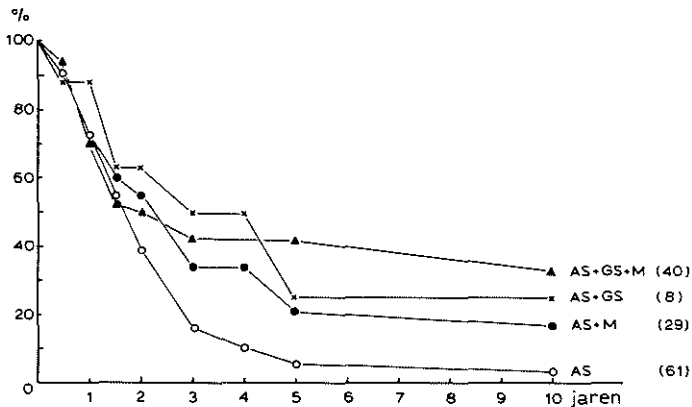


Afb. 38: prognose i.v.m. type operatie van patiënten > 15 jaar en bestraling van het gehele centrale zenuwstelsel.

De prognostische invloed van het type operatie in elk geslacht afzonderlijk was niet na te gaan wegens te kleine aantallen.

### 7.3.2. Prognose in verband met bestralingsfactoren en radicaliteit van de operatie.

Daar de leeftijd (7.1.1.) en het geslacht (7.1.2.) geen duidelijke prognostische betekenis bleken te hebben, werden deze twee factoren niet meer betrokken in de analyse van de prognostische betekenis van bestralingsfactoren en chirurgische facetten. Van alle bestraalde patiënten bleken, afgezien van de gegeven stralingsdosis, diegenen, waarvan het gehele centrale zenuwstelsel bestraald was, een betere prognose te hebben dan diegenen waarbij een kleiner gebied werd bestraald (afb. 39).



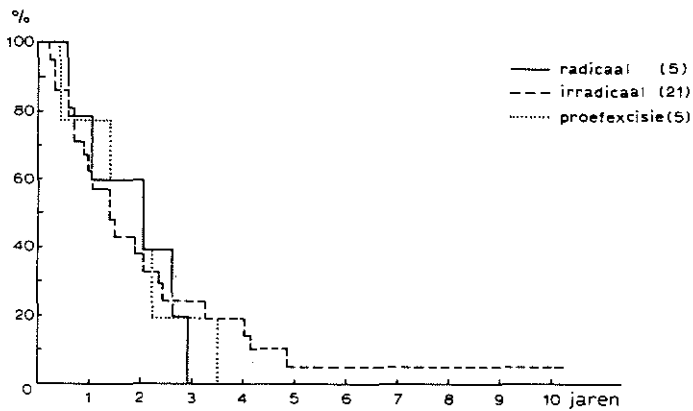
AS = achterste schedelgroeve  
 GS = gehele schedel (cerebrum)  
 M = myelum

Afb. 39: overlevingskansen van alle bestraalde patiënten i.v.m. de grootte van het bestraalde gebied.

7.3.2.1. De prognostische invloed van het type operatie bij tot de fossa posterior beperkte nabestraling.

Werd bij radicaal geopereerde patiënten alleen de fossa posterior bestraald ( $\leq 3800$  rad TD / 4.5 week), dan bleek de prognose vergelijkbaar te zijn met die van de irradiëerbaar geopereerde patiënten en met die waarbij alleen een proefexcisie genomen was. Het type operatie lijkt in deze situatie geen invloed te hebben op de prognose. (Afb. 40).

Een verklaring hiervoor zou (kunnen) zijn, dat de prognose voor de radicaal geopereerde patiënten vooral bepaald wordt door subklinische metastasen buiten de achterste schedelgroeve, daar 4 van 5 patiënten spinale metastasen ontwikkelden.



Afb. 40: prognose i.v.m. type operatie bij tot de fossa posterior beperkte nabestraling ( $\leq 3800$  rad TD).

Het aantal lokale recidieven en metastasen in deze groepen wordt gegeven in tabel X.

Tabel X: aantal lokale recidieven en metastasen in relatie tot type operatie bij tot de fossa posterior beperkte nabestraling ( $\leq 3800$  rad TD).

operatie	radicaal (5)	irradicaal (21)	proef- excisie (5)
in leven	—	1	—
locale recidieven	—	6	3
locale recidieven + spinale metastasen	—	5	—
spinale metastasen	4	5	—
spinale + cerebrale metastasen	—	2	—
cerebrale metastasen	—	2	1
geen informatie	1	—	1

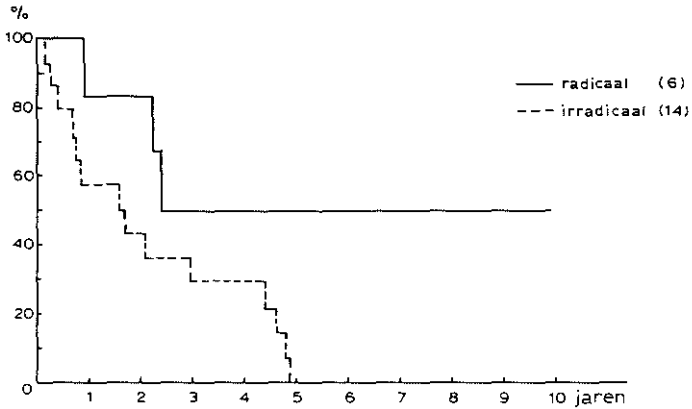
Het grote aantal lokale recidieven van de irradicaal geopereerde patiënten en van de patiënten waarbij een proefexcisie werd genomen, moet verklaard worden door de lage stralingsdosis ( $\leq 3800$  rad TD / 4.5 week) in de achterste schedelgroeve.

#### 7.3.2.2. De invloed van het type operatie op de prognose in relatie tot de uitbreiding van het bestralingsveld en de stralingsdosis.

Werd na radicale chirurgie een lage stralingsdosis gegeven, zowel op de fossa posterior ( $\leq 3800$  rad TD / 4.5 week) als op het myelum ( $\leq 3000$  rad / 3 weken), dan bleek de prognose significant beter te zijn dan na irradicale chirurgie en dezelfde bestraling ( $P \approx 0,06$  \*). Het lijkt, dat radicaliteit van de operatie de prognose wel verbetert, indien de radicale operatie wordt gevolgd door uitgebreide bestraling met lage dosis. (Afb. 41).

Door deze uitgebreide maar laag gedoseerde bestraling kunnen subklinische metastasen buiten de achterste schedelgroeve worden gedood. Radicaliteit van operatie vergroot de kans op volledige tumoruitroeiing in de achterste schedelgroeve, daar de lage lokale stralingsdosis aldaar veelal niet afdoende is om grotere tumor-massa's uit te roeien.

\* Toets van Wilcoxon



Afb. 41: prognose i.v.m. type operatie bij laag gedoseerde bestraling van de fossa posterior en het myelum.

Het aantal locale recidieven/metastasen in deze groepen wordt gegeven in tabel XI.

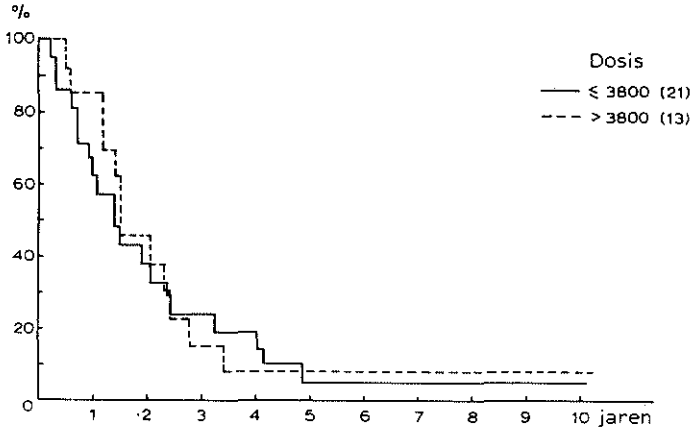
Tabel XI: aantal locale recidieven en metastasen in relatie tot type operatie bij laag gedoseerde bestraling van de fossa posterior  $\leq 3800$  rad TD en het myelum ( $\leq 3000$  rad TD).

operatie	radicaal (6)	irradicaal (14)
locale recidieven/ metastasen		
in leven	3	—
locale recidieven	1	7
spinale metastasen	—	1
cerebrale metastasen	—	2
locaal recidief + spinale metastasen	1	2
locaal recidief + cerebrale metastasen	1	—
spinale + cerebrale metastasen	—	1
spinale metastasen bij diagnose	—	1

Het grote aantal locale recidieven in beide groepen wordt veroorzaakt door de lage stralingsdosis in de fossa posterior.

Werd na irradicale chirurgie alléén de fossa posterior bestraald, dan bleek de grootte van de bestralingsdosis ( $\leq 3800$  rad TD / 4.5 week of  $> 3800$  rad TD / 5 weken) geen aantoonbare invloed op de overlevingskansen te hebben. (Afb. 42).

Hoewel de hogere stralingsdosis de lokale recidieffrequentie drukt, krijgen subklinische metastasen buiten de achterste schedelgroeve de kans om uit te groeien; hierdoor wordt het beloop doorslaggevend beheerst.



Afb. 42: overlevingskansen i.v.m. stralingsdosis na irradicale chirurgie en bestraling beperkt tot de achterste schedelgroeve.

Het aantal lokale recidieven / metastasen in deze groepen wordt gegeven in tabel XII.

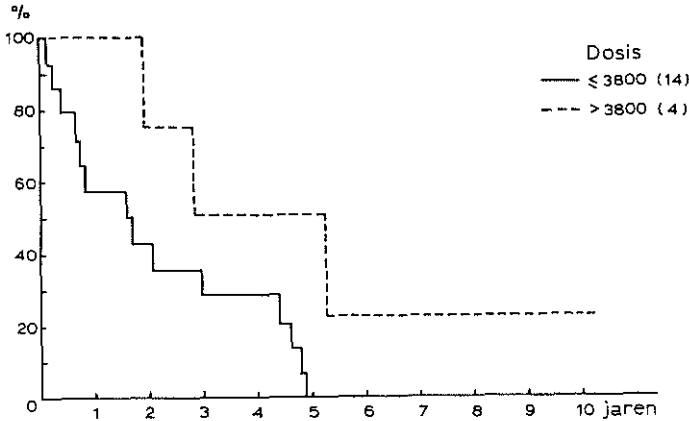
Tabel XII: aantal lokale recidieven/metastasen i.v.m. stralingsdosis na irradicale chirurgie en bestraling beperkt tot de achterste schedelgroeve (AS).

IRRADICALE OPERATIE

dosis	IRRADICALE OPERATIE	
	AS $\leq 3800$ rad TD/ 4,5 week (21)	AS $> 3800$ rad TD 5 weken (13)
locale recidieven/ metastasen		
in leven	1	1
locale recidieven	6	2
locale recidieven + spinale metastasen	5	2
locaal recidief + spinale metastasen + cerebrale metastasen	—	1
spinale metastasen	5	4
spinale metastasen + cerebrale metastasen	2	1
cerebrale metastasen	2	2

Indien na irradicale chirurgie de fossa posterior en het myelum werden bestraald zonder cerebrumbestraling dan bleek er een zwak significant betere overlevingskans te bestaan voor hen die op de fossa posterior een stralingsdosis van  $> 3800$  rad TD ontvingen dan voor hen waarbij de dosis  $\leq 3800$  rad TD bedroeg ( $P \sim 0.1^*$ ). (Afb. 43).

Misschien dat de prognose gunstiger wordt door het grotere uitroeiingseffect op de locale tumor in geval van een hogere stralingsdosis — onafhankelijk van de andere letale factoren (metastasen).



Afb. 43: overlevingskansen na irradicale chirurgie en bestraling op fossa posterior en myelum i.v.m. de stralingsdosis op de fossa posterior.

Het aantal locale recidieven/metastasen in deze groepen wordt gegeven in tabel XIII.

Tabel XIII: aantal locale recidieven/metastasen na irradicale chirurgie en bestraling van de achterste schedelgroeve en het myelum i.v.m. stralingsdosis op de achterste schedelgroeve.

#### IRRADICALE OPERATIE

dosis	dosis	
	x $\leq 3800$ rad TD (14)	o $> 3800$ rad TD (4)
locale recidieven/ metastasen		
in leven	—	1
locale recidieven	7	2
locale recidieven + spinale metastasen	2	—
spinale metastasen	1	—
spinale + cerebrale metastasen	1	—
cerebrale metastasen	2	1
spinale metastasen bij diagnose	1	—

x = stralingsdosis in myelum: 900 rad TD / 2 weken-  
3300 rad TD / 5 weken.

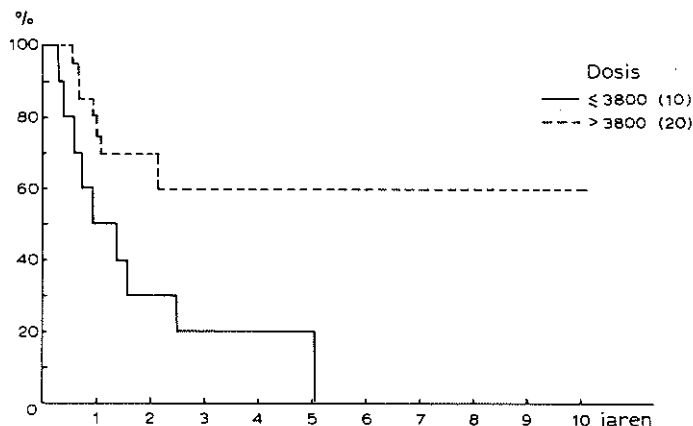
o = stralingsdosis in myelum: 1300 rad TD / 2 weken-  
4800 rad TD / 6 weken.

\* Toets van Wilcoxon

Werd in de groep van de irradicaal geopereerde patiënten, waarbij de fossa posterior en het cerebrum en het myelum tegelijk werden nabestraald de prognostische invloed van de verschillende stralingsdoses in de fossa posterior ( $\leq 3800$  rad TD en  $> 3800$  rad TD) onderzocht, dan bleek na een dosis van  $> 3800$  rad TD de prognose significant beter te zijn dan na een lagere dosis ( $P < 0.05^*$ ). Afb. 44).

Een statistische analyse van zowel de invloed van myelumdosering als van cerebrumdosering als van achterste schedelgroevendosis is niet mogelijk i.v.m. te kleine aantallen.

De stralingsdosering op de fossa posterior speelt kennelijk een rol bij de prognose: lokaal is de kans op uitroeiing groter na een hoge stralingsdosering; tegelijkertijd kunnen eventuele subklinische metastasen worden gesteriliseerd.



Afb. 44: overlevingskansen na irradicale operatie en bestraling van de fossa posterior en het cerebrum en het myelum in verband met stralingsdosering op de fossa posterior.

Vergelijken wij afb. 41, waarin de overlevingskans wordt gegeven van de radicaal geopereerde patiënten, die bestraling van de fossa posterior (zonder cerebrum) en het myelum kregen met afb. 44, waarin de overlevingskans wordt gegeven van de irradicaal geopereerde patiënten, die bestraling van het gehele centrale zenuwstelsel (inclusief cerebrum) ontvingen, dan is te zien, dat er géén verschil in prognose is tussen irradicaal en radicaal geopereerde patiënten, mits na irradicale operatie een bestraling van het gehele centrale zenuwstelsel met adequate dosering in de fossa posterior ( $\geq 3800$  rad TD) en in het myelum ( $\geq 3000$  rad TD) wordt gegeven.

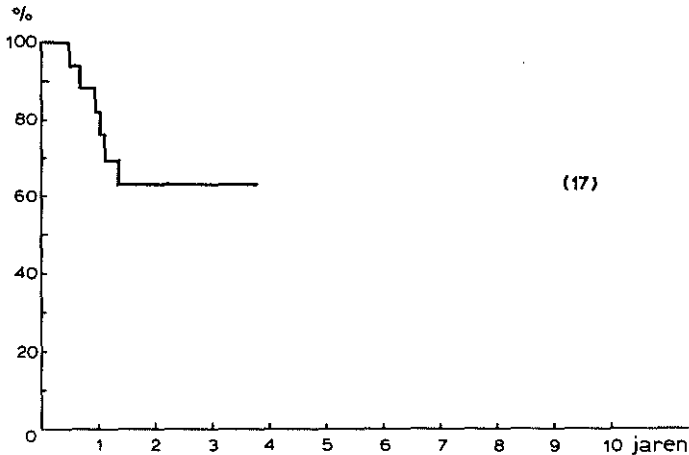
Kennelijk overkomt „radicale” bestraling de resten van de irradicale operatie.

Conclusie: door streven naar radicaliteit van de operatie kan de operatiemortaliteit stijgen (5.1.2). Radicaliteit van de operatie verbetert echter niet de prognose van de medulloblastomapatiënt, tenzij bestraling van het gehele centrale zenuwstelsel met adequate dosering volgt.

\* Toets van Gehan



Beschouwen wij het aantal patiënten (17), dat na 1970 behandeld is en wel met adequate doses d.w.z.  $\geq 4500$  rad TD / 7 weken op de achterste schedelgroeve en  $\geq 3000$  rad TD / 5 weken op het cerebrum en op het myelum, dan blijkt de 3-jaars overlevingskans 63 % te zijn. (afb. 45).



Afb. 45: overlevingscurve van patiënten, behandeld na 1970 met adequate doses op het gehele centrale zenuwstelsel.

Het aantal locale recidieven / metastasen in deze groep wordt gegeven in tabel XIV.

Tabel XIV: aantal locale recidieven/metastasen na behandeling van het gehele centrale zenuwstelsel met adequate doses.

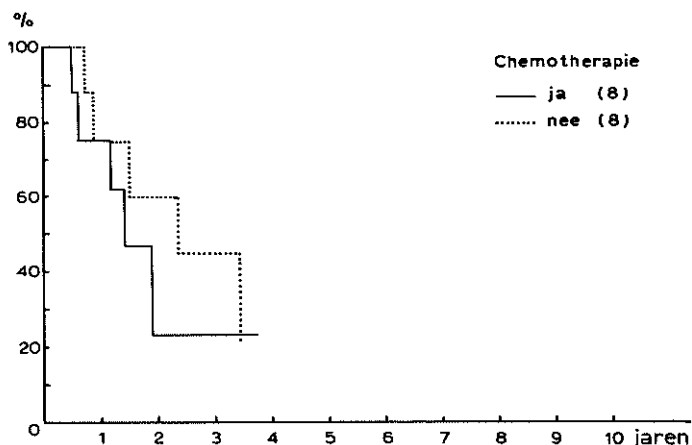
in leven	11
locaal recidief	3
locaal recidief en spinale metastasen	1
cerebrale en botmetastasen	1
kliermetastasen	1

6 Patiënten overleden 7-16 maanden na het stellen van de diagnose. Van de 11 patiënten, die op de censusdatum leefden, leiden 7 een normaal bestaan, waarvan één lichte neurologische afwijkingen heeft (lichte ataxie en eenzijdige N VI parese). 2 Patiënten tonen geestelijke achterstand en bezoeken de B.L.O.-school. De stralingsdoses waren bij een patiënt 4800 rad TD / 7,5 week op het gehele centrale zenuwstelsel en bij de andere patiënt 4500 rad TD / 5 weken op de achterste schedelgroeve en 3000 rad TD / 3 weken op het cerebrum en op het myelum. De leeftijd van deze 2 patiënten op het tijdstip van de behandeling was resp. 6 jaar en 4 jaar. Eén patiënt leefde met een lokaal recidief en had ernstige cerebellaire coördinatiestoornissen en één patiënt ontwikkelde, 12 maanden na het beëindigen van de bestraling, een myelopathie waarschijnlijk t.g.v. een hoge stralingsdosis (4800 rad TD / 6 weken). Sinds 1970 zijn de overlevingscijfers duidelijk verbeterd en komen overeen met de in de literatuur vermelde cijfers (1969 Jenkin 3 jaars overlevingspercentage 62 % : 16 van de 26 patiënten). Alhoewel er in deze analyse 3 van de 11 patiënten complicaties t.g.v. de behandeling hebben, zouden deze, bij 2 van de 3 patiënten, verklaard kunnen worden door de hoge stralingsdoses op het cerebrum en op het myelum.

### 7.3.3. Chemotherapie.

12 Patiënten werden behandeld met chemotherapie na chirurgie en radiotherapie. Om de invloed van de chemotherapie op de prognose na te gaan werd bij iedere patiënt behandeld met chemotherapie een patiënt gekozen, overeenkomstig leeftijd, geslacht en vergelijkbare chirurgie en radiotherapie (dosisverschil van maximaal 700 rad) en niet behandeld met chemotherapie. Van de zodanig gevormde 8 paren, hadden 3 patiënten, behandeld met chemotherapie, een langere overleving dan de overeenkomstige partner. In 3 gevallen was het effect andersom. In 2 gevallen was geen uitspraak mogelijk, daar de korte overleving een partner betrof, die op de censusdatum nog in leven was.

De overlevingscurven van deze 2 groepen zijn weergegeven in afb. 46.



Afb. 46: overlevingscurven van vergelijkbare patiënten wel en niet behandeld met chemotherapie.

Door het geven van chemotherapie, als adjuvans bij de behandeling van het medulloblastoma, wordt gehoopt het overlevingspercentage te verbeteren zonder de morbiditeit te verhogen. Gezien het kleine aantal patiënten behandeld met chemotherapie, de variatie in doses en tijdsduur van de gegeven chemotherapeutica en het feit, dat chemotherapie pas gedurende de laatste jaren wordt gegeven, is op de vraag of chemotherapie de overlevingsresultaten verbetert (nog) geen uitspraak te doen.

In deze analyse zag de behandeling met chemotherapie er niet veelbelovend uit.

#### 7.4. Conclusies.

De leeftijd (7.1.1.), het geslacht (7.1.2.) en de anamneseduur (7.1.3.) blijken geen aantoonbare invloed te hebben op de prognose van het medulloblastoma.

Van de tumorfactoren, was de invloed van het histologische type op de prognose niet na te gaan daar slechts 4 patiënten een desmoplastisch medulloblastoma hadden (7.1.2.). De prognose wordt ook niet beïnvloed door het al of niet ingegroeid zijn van de tumor in de hersenstam (7.2.2.). Het type operatie — al dan niet radicaal — speelt geen rol indien de operatie gevolgd wordt door bestraling van het gehele centrale zenuwstelsel (7.3.2.2.).

Wel van prognostische betekenis is bestraling van het gehele centrale zenuwstelsel d.w.z. van de achterste schedelgroeve, het myelum en het cerebrum. Hierbij is vooral een adequate dosis (7.3.2.2.) op de achterste schedelgroeve van immens belang om het optreden van een lokaal recidief te voorkòmen.

## 8. Consequenties van het onderzoek.

Het antwoord op de vraag of het zinvol is patiënten, waarbij klinisch de diagnose „tumor in de fossa posterior” is gesteld, te behandelen d.m.v. chirurgie / radiotherapie / chemotherapie, is afhankelijk van factoren, die de prognose bepalen (locaal recidief / metastasen) en van de morbiditeit na behandeling. Een operatie (cerebellaire craniotomie) is nodig om de histologische diagnose te stellen en de liquor-circulatie te herstellen. Het blijkt, dat streven naar radicale operatie met kans op stijging van de operatiemortaliteit (5.1.2.) niet gewenst is, daar de prognose voor radicaal en irradiëerbaar geopereerde patiënten dezelfde is, mits na de operatie het gehele centrale zenuwstelsel wordt bestraald met adequate doses (7.3.2.2.).

Bestraling van het gehele centrale zenuwstelsel is nodig en wel om te pogen de klinisch aangetoonde tumor in de achterste schedelgroeve geheel uit te roeien, zodat lokaal recidief wordt voorkómen en uitzaaing uit lokale resten naar myelum en naar cerebrum wordt verhinderd; tevens kunnen hierdoor klinisch nog niet aangetoonde metastasen worden vernietigd. Adequate stralingsdoses in de achterste schedelgroeve (7.3.2.2.) / in het myelum (6.3.1.2.) en in het cerebrum (6.3.2.) zijn van de grootste betekenis voor de prognose. Bij radiotherapeutische behandeling met uiterst gespecialiseerde methodieken is bestraling van de fossa posterior én het cerebrum én het myelum verantwoord, daar de behandelde patiënten later valide personen blijken te zijn. Op grond van deze analyse (7.3.2.2.) én op grond van de gegevens in de literatuur (5.2.1.) is het noodzakelijk en verantwoord om 3000-3500 rad TD / 5 weken op het gehele centrale zenuwstelsel te geven, gevolgd door 1500 rad TD / 2 weken op de achterste schedelgroeve teneinde een betere prognose te bereiken. Met deze doses wordt een overlevingspercentage van 63 % bereikt.

Of chemotherapie bijdraagt tot een betere prognose, is in dit onderzoek niet na te gaan (7.3.3.). Ook in de literatuur zijn hierover (nog) geen gegevens bekend. Gezien de betrekkelijke zeldzaamheid van dit gezwel is internationale samenwerking noodzakelijk — „trial” in SIOP (Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique) verband — om binnen niet al te lange tijd tot een gefundeerd oordeel hieromtrent te komen. Het optreden van een lokaal recidief blijft de oorzaak van het mislukken van de behandeling. Of een lokaal recidief alsnog behandeld moet worden blijft een probleem, gezien de grote morbiditeit en de volkomen infauste prognose. De grote morbiditeit betekent een belasting voor familie en voor de maatschappij. Indien de volledige radiotherapeutische behandeling gegeven is, valt voor het lokale recidief alleen palliatie te bereiken met chemotherapie.

Treden spinale metastasen op, dan is radiatie van het myelum zinvol, mits er geen dwarslaesie bestaat. Om deze vóór te zijn is een goede follow-up essentieel.

Het optreden van cerebrale metastasen leidt binnen enkele maanden (in deze serie: 8) tot de dood.

## 9. Samenvatting.

In dit proefschrift worden de resultaten beschreven van een retrospectief onderzoek verricht bij 193 patiënten, die behandeld werden wegens een medulloblastoma.

In hoofdstuk 1, in de inleiding, wordt het natuurlijk beloop van deze tumor — waarvan kenmerkend is het verspreiden van tumorcellen via de liquor cerebrospinalis — gegeven. Dit hoofdstuk bevat verder een historisch overzicht van de chirurgische behandeling van het medulloblastoma (inclus postoperatieve mortaliteit) en de ontwikkeling van de radiologische behandeling van deze tumor. Het hoofdstuk wordt afgesloten met de doelstelling van dit proefschrift.

Hoofdstuk 2 geeft de pathologische anatomie van het medulloblastoma en van de varianten. De differentiaal diagnose met andere in de achterste schedelgroeve voorkomende tumoren wordt besproken.

Hoofdstuk 3 is gewijd aan de klinische symptomatologie en de diagnostische methodieken.

De meest voorkomende symptomen waren lusteloosheid, hoofdpijn, braken, anorexie, visusklachten en cerebellaire coördinatiestoornissen. Voor de diagnostiek zijn van belang het neurologisch onderzoek, het röntgenologisch onderzoek (schedelfoto, vertebralisangiografie, ventriculografie), het EEG- en ECHO-onderzoek, het liquoronderzoek en eventueel het hersenscintigrafisch onderzoek.

Hoofdstuk 4, analyse van patiëntengegevens, geeft informatie over een aantal kenmerken van het patiëntenbestand, zoals de leeftijd, geslachtsverdeling en de klachtenduur en over stamingroei van de tumor.

De gemiddelde leeftijd van mannelijke patiënten was 8,5 jaar en die van vrouwelijke 10 jaar.

In de leeftijdsgroep  $\leq 15$  jaar was de verhouding van het aantal jongens tot het aantal meisjes als 1,5:1; in de leeftijdsgroep  $> 15$  jaar was de verhouding van het aantal mannen tot het aantal vrouwen als 1:1.

De mediane klachtenduur bedroeg 2,8 maanden. De anamneseduur bleek in deze analyse niet gerelateerd te zijn aan de wél of niet bestaande doorgroei van de tumor in de hersenstam.

In hoofdstuk 5 komen de neurochirurgische, radiologische en chemotherapeutische behandeling van het medulloblastoma ter sprake en de complicaties van de behandeling. Een neurochirurgische ingreep is nodig om de diagnose histiologisch te bevestigen en de liquorcirculatie te herstellen. De operatiemortaliteit, die na te gaan was in drie centra, bedroeg 18% (27/147). Er werd een correlatie gevonden tussen de postoperatieve sterfte en stamingroei in samenhang met het type operatie: in geval van stamingroei, waarbij de operatie altijd irradicaal is, dankzij pogingen tot radicale verwijdering, bleek de operatiemortaliteit significant groter te zijn dan in de groep zonder stamingroei. Na 1970 was de operatiemortaliteit 0%. Er werd aanzienlijk minder radicaal geopereerd. De radiotherapeutische behandeling van het medulloblastoma, die

aanvankelijk bestond uit radiatie van alleen de achterste schedelgroeve met orthovoltage-apparatuur, werd later uitgebreid met bestraling van het cerebrum en het myelum. Hiertoe werd overgegaan op supervoltage-apparatuur. De niet neurologische complicaties waren haaruitval bij alle patiënten en leuco- en trombopenie bij 20 patiënten, waarvan het myelum electief bestraald werd. Eenmaal werd radionecrose van de schedel waargenomen. Ernstige neurologische complicaties waren tweemaal encephalopathie en eenmaal myelopathie. Bij een patiënt werden vier jaren na de bestraling huidcarcinomen vastgesteld. Over groeiremming t.g.v. radiatie van de gehele wervelkolom is nog niets met zekerheid te zeggen, daar pas sinds 1970 het spinaalkanaal als routine bestraald wordt.

12 Patiënten werden behandeld met chemotherapie na chirurgie en radiotherapie. Er was bij deze patiënten geen uniformiteit wat betreft doses en tijdsduur van de chemotherapeutica. De complicaties, die waargenomen werden tijdens het geven van chemotherapie, waren leuco- en trombopenie. Tweemaal werd perifere neuropathie geconstateerd (NN peroneï en tibales), veroorzaakt door vincristine.

In hoofdstuk 6 worden besproken de frequentie van het optreden van het locale recidief en die van het optreden van metastasen (om het myelum en in het cerebrum).

Bij 50 % van de patiënten die een lokaal recidief ontwikkelden, werd het locale recidief binnen 13 maanden gediagnostiseerd. In de leeftijdsgroep  $\leq 15$  jaar, na irradicale operatie, bleek, indien een stralingsdosis van  $> 3800$  rad TD in de achterste schedelgroeve was gegeven, de eenjaarsrecidief vrije overlevingskans significant hoger te zijn dan in het geval van een stralingsdosis van  $\leq 3800$  rad TD. Spinale metastasen en cerebrale metastasen werden bij 50 % van de patiënten gediagnostiseerd binnen resp. 14 en 18 maanden. Het significante verschil in het optreden van spinale metastasen, indien het myelum niet of wel bestraald werd na radicale en irradicale operatie, benadrukt de noodzakelijkheid van electieve bestraling van het myelum. Ook door electieve bestraling van het cerebrum daalde de frequentie van het optreden van metastasen in het cerebrum significant.

Het blijkt, dat als een lokaal recidief resp. metastasen in het cerebrum of op het myelum zijn opgetreden, er een grote morbiditeit ontstaat en 100 % sterfte, onafhankelijk van de alsnog toegepaste therapie. Bestraling van de achterste schedelgroeve met adequate dosis en electieve bestraling van het cerebrum en van het myelum zijn daarom verantwoord bij de behandeling van het medulloblastoma.

In hoofdstuk 7 worden de factoren die een rol spelen bij de prognose besproken. Leeftijd, geslacht, klachtenduur en stamingsgroei blijken geen invloed te hebben op de prognose evenmin als het type operatie, mits de operatie gevolgd wordt door bestraling van zowel de fossa posterior als het cerebrum en het myelum. Wel blijkt de stralingsdosis in de achterste schedelgroeve een rol te spelen bij de prognose. Bij een dosis  $> 3800$  rad TD in de achterste

schedelgroeve blijkt de prognose significant beter te zijn dan na een stralingsdosis  $\leq 3800$  rad TD. Radiatie van de fossa posterior en het cerebrum en het myelum is bij uitstek de therapie van het medulloblastoma, waarbij de stralingsdosis in de achterste schedelgroeve van belang is voor de prognose.

In hoofdstuk 8 worden de consequenties van het onderzoek besproken. Radicale operatie is beslist niet noodzakelijk om een betere overlevingskans te hebben.

Van groot belang bij de behandeling van het medulloblastoma is bestraling van het gehele centrale zenuwstelsel om de frequentie van het locale recidief te drukken en om metastasering naar het cerebrum en naar het myelum te voorkómen. De stralingsdoses zowel in de achterste schedelgroeve als in het cerebrum en in het myelum blijken een belangrijke rol te spelen bij de prognose: 3000-3500 rad TD / 5 weken op het gehele centrale zenuwstelsel, gevolgd door 1500 rad TD / 2 weken op de achterste schedelgroeve geeft een 3 jaars overlevingspercentage van 63 %. Met de huidige techniek en de stralendoses bleken de behandelde patiënten later valide personen te zijn. Op de vraag of chemotherapie verbetering van het overlevingspercentage geeft, kon in deze analyse geen antwoord gegeven worden, mogelijk wel over enkele jaren door samenwerking in Europees verband.

## 9. Summary.

In this thesis, a retrospective analysis of the results obtained in treating 193 patients for medulloblastoma has been reported.

In the introduction to chapter 1, the natural course of this disease with the peculiarity of dissemination of tumour cells along the cerebrospinal-fluid pathways is discussed. Also, this chapter covers further the history of the surgical treatment of this tumour with reference to its mortality rate, as well as the development of the radiotherapeutic management of such tumours. The chapter is concluded with the object of the thesis.

Chapter 2 deals with the pathology of medulloblastoma and its variants. The differential diagnosis from other tumours in the posterior cranial fossa is outlined.

Chapter 3 covers the clinical symptomatology and diagnostic methods of this tumour. The commonest presenting symptoms are malaise, headache, vomiting, anorexia, visual disturbances and cerebro-spinal incoordination. As for diagnosis, the most important are the neurological tests and the radiological examinations of vertebral angiography, ventriculography and X ray of the skull. The E.E.G. and the ECHO gram tests, the examination of the cerebrospinal fluid and eventually the brainscan give additional useful information.

Chapter 4 analyses the patients particulars. It gives information about several characteristics of these patients, such as their age group, sex-distribution and duration of complaints and extent of tumor invasion. The average age of male patients was 8.5 years, while that of female patients was 10 years. In the age group of 15 years or younger the ratio of male to female patients is in the region of 1.5 : 1. In the age group of more than 15 years, the ratio of sexes was equal. The median duration of complaints amounts to 2.8 months. The history duration seems from this analysis not to be related to the presence or absence of brainstem invasion by the tumour.

In chapter 5 the neurosurgical, the radiological and the chemotherapeutic methods of treatment have been discussed with their complications. The neurosurgical interference is essential for the diagnosis of the disease and re-establishing the circulation of cerebrospinal fluid. The operation mortality as obtained from 3 centres, is in the region of 18% (27/147). There was a correlation between the post-operative death and the brainstem invasion and the type of operation performed. In cases with brainstem invasion when the operation was invariably not radically performed, seem to have a significantly higher operative mortality than in the group without brainstem invasion. After 1970, operative mortality was NIL, but there were considerably less radically operated cases.

The radiotherapeutic management of these cases, which was originally conducted on orthovoltage-machine directed to the posterior cranial fossa only, is now modified to include all the cerebrospinal fluid pathways. That is the brain as well as the



spinalcord, applying the supervoltage-machine. The non-neurological complications of such treatment consisted mainly of hair loss in all patients and leucopenia and thrombopenia in 20 patients, when the spinal cord was electively irradiated. There was one case of skull necrosis encountered. Serious neurological complications were seen in two cases of encephalopathy and in one cases of myelopathy. One case developed skin cancer 4 years after the radiotherapy. The retardation of growth due to the irradiation of the whole of the vertebral column is not yet with certainty confirmed because this routine treatment of the spinal cord was not employed untill 1970.

12 Patients were treated with chemotherapy after surgery and radiotherapy. But unfortunately there was no uniformity in these dosis used or the duration of the chemotherapeutic courses. The complications encountered during the administration of these chemotherapeutic agents were leucopenia and thrombopenia. There were two cases of peripheral neuritis caused through the administration of vincristine (NN peroneii and tibiales).

In chapter 6 the incidence of local recurrence and of the development of metastases in the spinal cord and brain has been reported. In 50 % of the patients local recurrence was clinically evident within 13 months of the initial treatment. The one year recurrence-free survival rate after irradiation was significantly higher in patients younger than 15 years when the radiation dose to the posterior fossa was greater than 3800 rad tumourdose. Spinal cord and brain metastases were clinically evident in 50 % of the patients after 14 and 18 months respectively. After radical or irradiation surgery a significant difference in the incidence of spinal cord metastases was observed between irradiated and non-irradiated patients, which clearly emphasized the need for spinal cord irradiation. Similarly, irradiation of the brain resulted in a significant decrease in the incidence of brain metastases. Where local recurrence or metastases developed, the mortality was 100 % despite further treatment. It was concluded that irradiation of the posterior fossa, at a sufficiently high dose level, combined with irradiation of the entire brain and spinal cord, was the optimal method of treatment for medulloblastoma.

In chapter 7 the various factors, which influence the prognosis for this disease, have been discussed. It was found that neither ages, sex, duration of symptoms or degree of brain stem involvement influenced the prognosis. Surgical intervention was also of no importance unless surgery was followed by irradiation of the whole cerebrospinal canal. The radiation dose to the posterior fossa was found to be of great importance; doses above 3800 rad tumourdose produced significantly better results than treatment with lower doses. The effect of chemotherapy on the survival rate has not yet been elucidated.

In chapter 8 the consequences of these examinations are discussed. Radical operation is not considered to be necessary for a higher chance of survival. The most important aspect in the treatment of medulloblastoma is the irradiation of the entire central nervous

system in order to reduce the rate of local recurrence as well as preventing metastases along the cerebrospinal canal. The dose of the radiotherapy both in the posterior cranial fossa and along the spinal cord plays an important role in the prognosis of the disease. A tumour dose of 3000-3500 rads in 5 weeks to the whole of the central nervous system, followed by 1500 rads in 2 weeks to the posterior cranial fossa gives a 3-years survival of about 63%. Patients treated with the present technique and radiation doses, remain ambulant and active. The question if chemotherapy could improve the survival rate, could not be answered from this analysis, but may be later after few years of cooperative work with other European Centres.

## LITERATUURLIJST

- ARON, B. S. (1969)  
Amer. J. Roentgenol. 105, 37-42.
- ARON, B. S. (1971)  
Amer. J. Dis. Child. 121, 314-317.
- ARTHUR, K. (1971)  
Postgrad. Med. 49, 221-225.
- BACH, M., W. J. SIMPSON and M. E. PLATTS (1968)  
Amer. J. Roentgenol. 103, 38-43.
- BAILEY, P., and H. CUSHING (1925)  
Arch. Neurol. Psychiat. 14, 192-224.
- BANNA, M., L. P. PLASSMAN and G. W. PEARCE (1970)  
Brit. J. Radiol. 43, 173-179.
- BATES, T. (1973)  
Proc. roy. Soc. Med. 66, 652-654.
- BERGER, E. C., and A. T. ELVIDGE (1963)  
J. Neurosurg. 20, 139-144.
- BERKSON, J., and R. P. GAGE (1950)  
Proc. Mayo Clin. 25, 270-286.
- BLOOM, H. J. G., E. N. K. WALLACE and J. M. HENK (1969)  
Amer. J. Roentgenol. 105, 43-62.
- BLOOM, H. J. G. (1971)  
Crit. Rev. Radiol. Sc. 89-143.
- BLOOM, H. J. G. (1975)  
Cancer 35, 111-120.
- BODIAN, M., and D. LAWSON (1953)  
Brit. J. Surg. 40, 368-392.
- BOND, J. V. (1969)  
A. R. Brit. Emp. Cancer Campgn. 47, 226-227.
- BOUCHARD, J. (1966)  
Radiation therapy of tumors and diseases of the nervous system.  
Philadelphia, Lea & Febiger, 111.
- BRITTON, B. H. (1975)  
Ann. Otol. 84, 364-367.
- CALOGERO, J., D. C. CRAFTS, Ch. B. WILSON, etc. (1975)  
J. Neurosurg. 43, 191-196.
- CHANG, C. H., E. M. HOUSEPIAN and C. HERBERT (1969)  
Radiology 93, 1351-1359.
- CHATTY, M., and K. M. EARLE (1971)  
Cancer 29, 977-983.
- CORRIN, B., and J. C. MEADOWS (1967)  
Brit. med. J. 2, 485-486.
- CRUE, B. L. (1958)  
Medulloblastoma.  
Springfield, Thomas, 146.
- GARRETT, M. J., H. J. HUGHES and R. D. H. RYALL (1974)  
Clin. Radiol. 25, 183-184.
- GRAND, W. (1971)  
Neurology 21, 1157-1159.
- GUTIN, Ph. H., Ch. B. WILSON, A. R. VANSANTHA, etc. (1975)  
Cancer 35, 1398-1404.

- HAGLER, S., Z. E. CURRIMBHOY and M. TINSLEY (1968)  
Cancer 21, 912-919.
- HEINZLER, F., und R. JUNGBLUT (1967)  
Strahlentherapie 134, 321-331.
- HIRSCH, J. F. (1974)  
Neuro-chirurgie 20, 233-246.
- HOPE-STONE, H. F. (1970)  
J. Neurosurg. 32, 83-88.
- HOSHINO, T., Ch. B. WILSON, M. L. ROSENBLUM, etc. (1975)  
J. Neurosurg. 43, 127-135.
- HUNTER, K. R. (1974)  
Brit. med. J. 1, 642.
- JENKIN, R. D. T. (1969)  
Canad. med. Ass. J. 100, 51-53.
- KADIN, M. E., L. J. RUBINSTEIN and J. S. NELSON (1970)  
J. Neuropath. exp. Neurol. 29, 583-600.
- KING, G. A., and R. H. SAGERMAN (1975)  
Amer. J. Roentgenol. 123, 7-12.
- KOOS, W. Th., and M. H. MILLER (1971)  
Intracranial tumors of infants and children.  
St. Louis, Mosby.
- LAMPE, I., and R. S. MacIntyre (1954)  
Amer. J. Roentgenol. 71, 659-668.
- LANGHEIM, W., J. W. KERNOHAN and A. UIHLEIN (1962)  
Cancer 15, 705-716.
- LEWIS, M. B., L. B. NUNES, D. E. POWELL, etc. (1973)  
Cancer 31, 1287-1297.
- LINS, E. (1974)  
Acta Neurochir. 31, 67-72.
- McFARLAND, D. R., H. HORWITZ, E. L. SAENGER, etc. (1969)  
Brit. J. Radiol. 42, 198-214.
- PEARSON, D. (1974)  
Tumours of the Central Nervous System  
In: Malignant diseases in children; ed. by Th. J. Deeley.  
London, Butterworths, p. 98-119.  
Modern Radiotherapy and Oncology.
- MERKER, P. C., I. WODINSKY and R. I. GERAN. (1975)  
Cancer Chemother. Rep. 59, 729-736.
- NOËL, J., et Y. METHOT (1970)  
Un. méd. Can. 99, 1848-1851.
- NORRELL, H., Ch. B. WILSON, D. E. SLAGEL, etc. (1974)  
Cancer 33, 923-932.
- PATERSON, E., and R. F. FARR (1953)  
Acta Radiol. 39, 323-336.
- PAUNIER, J. P. et J. NIEDERER (1971)  
Radiol. clin. biol. 40, 430-433.
- PEARSON, D. (1964)  
J. clin. Path. 17, 423-426.
- POLLICE, L., and F. MARZULLO (1970)  
Tumori 56, 93-102.
- PROBERT, J. C., B. R. PARKER and H. S. KAPLAN (1973)  
Cancer 32, 634-639.
- RINGERTZ, N., and J. H. TOLA (1950)  
J. Neuropath. exp. Neurol. 9, 354-372.

- RUBINSTEIN, L. J. (1959)  
J. Path. Bact. 78, 187-195.
- RUBINSTEIN, L. J. (1972)  
Tumors of the central nervous system.  
Washington, Armed Forces Institute.  
Atlas of Tumor Pathology; 2nd series; fasc. 6.
- RUBINSTEIN, L. J. and D. W. C. NORTHFIELD (1964)  
Brain 87; 379-412.
- RUSSELL, D. S. and L. J. RUBINSTEIN (1971)  
Pathology of tumours of the nervous system; 3rd ed.  
London, Arnold, p. 182-188.
- SAMUELS, L. D. (1971)  
Clin. Pediat. 10, 210-217.
- SCHMIDT, N., and H. J. SCHMIDT-HERMES (1973)  
Fortschr. Röntgenstr. 118, 726-728.
- SCHUT, L. and J. G. ROSENSTOCK (1974)  
Sem. Oncol. 1, 9-15.
- SHAPIRO, W. R. (1973)  
Clin. Bull. 3, 58-62 and 90-93.
- SHAPIRO, W. R. (1975)  
Cancer 35, 965-972.
- SHELINE, G. E. (1975)  
Cancer 35, 957-974.
- SKLANSKY, B. D., R. S. MANN-KAPLAN, A. F. REYNOLDS, etc. (1974)  
Cancer 33, 460-467.
- SMART, C. R., R. E. OTTOMAN and D. B. ROCHLIN (1968)  
Cancer Chemother. Rep. 52, 733-741.
- SMITH, C. E., M. LONG and T. K. JONES Jr. (1973)  
Radiology 109, 179-182.
- SMITH, R. A., I. LAMPE, E. A. KAHN (1961)  
J. Neurosurg. 18, 91-97.
- STOLZENBERG, J., J. J. FISCHER and M. M. KLIGERMAN (1970)  
Amer. J. Roentgenol. 108, 71-74.
- WALKER, M. D. and B. S. HURWITZ (1970)  
Cancer Chemother. Rep. 54, 263-271.
- WILLIAMS, I. G. (1972)  
Tumours of childhood; a clinical treatise.  
London, Heinemann, 146-149.
- WILSON, Ch. B. (1970)  
Oncology 24, 273-290.
- WILSON, Ch. B. (1975)  
Cancer 35, 950-956.
- ZULCH, K. J. (1962)  
The present state of the classification of intracranial  
tumours and its value for the neurosurgeon.  
In: The biology and treatment of intracranial tumours;  
ed. by W. S. Fields and P. C. Sharkey.  
Springfield, Thomas, 157-177.

## **Curriculum vitae.**

De schrijfster van dit proefschrift werd op 26 september 1941 geboren te Rotterdam.

Het diploma HBS-B (6-jarige cursus) werd behaald in juni 1960 te Rotterdam.

De medische studie werd begonnen aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen tot en met het doctoraalexamen (1966), vervolgens aan de Stichting Klinisch Hoger Onderwijs te Rotterdam (artsexamen 12-2-1969).

Van mei 1969 tot mei 1970 was zij werkzaam op de afdeling biochemie I van de Medische Faculteit Rotterdam (Prof. Dr W. C. Hülsmann).

De opleiding tot radiotherapeut geschiedde van mei 1970 tot mei 1974 in het R.R.T.I. (Prof. Dr B. H. P. van der Werf-Messing) te Rotterdam.

Sinds 1 mei 1974 is zij werkzaam als radiotherapeut in het R.R.T.I.