

**Cel:** Określenie wartości pooperacyjnej radioterapii chorych na struniaki i próba identyfikacji czynników rokowniczych w tej grupie pacjentów.

**Materiał i metody:** W latach 1975–2000 w Centrum Onkologii w Krakowie napromieniano 22 chorych na struniaki. Wszyscy byli uprzednio operowani: w 10 przypadkach zabieg miał charakter makroskopowo nieradykalny, u 12 pacjentów wskazaniem do radioterapii były nieoperacyjne wznovy. Napromienianie prowadzono w warunkach telegammaterapii lub wiązkami fotonów uzyskanymi z przyspieszaczy liniowych. Dawka całkowita wynosiła 48–60 Gy podanych w klasycznej frakcjacji po 200 cGy dziennie.

**Wyniki:** Przy dobrej tolerancji leczenia, w całej grupie 22 chorych odsetek 10-letnich aktualizowanych przeżyć całkowitych (APC) wyniósł 28%. Wyniki analizy wielowymiarowej wykazały, że jedynym niezależnym czynnikiem rokowniczym było umiejscowienie guza. Odsetki 10-letnich APC dla chorych z lokalizacją śródczaszkową i kręgosłupową wyniosły odpowiednio 68 i 11%. Analiza jednowymiarowa wykazała ponadto lepsze rokowanie kobiet niż mężczyzn oraz chorych młodszych, do 40. roku życia, w porównaniu z pacjentami starszymi. Odpowiednie odsetki 10-letnich APC wyniosły 56 i 14% oraz 58 i 15%.

**Wnioski:** Pooperacyjne napromienianie chorych na struniaki pozwala na uzyskanie długoletnich przeżyć u 28% leczonych, najlepiej rokują pacjentów ze śródczaszkowym (stok) umiejscowieniem guza.

**Słowa kluczowe:** struniak, radioterapia.

# Odległe wyniki pooperacyjnej radioterapii chorych na struniaki. Czynniki rokownicze

*Chordomas: long-term results of postoperative irradiation. Prognostic factors*

Elżbieta Pluta, Bogdan Gliński, Magdalena Ząbek, Jacek Urbański, Krzysztof Krzemieniecki, Beata Frączek-Błachut, Anna Mucha-Matecka, Teresa Szpytma

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

## Wstęp

Struniaki (STR) są rzadko występującymi nowotworami, wywodzącymi się z pozostałości struny grzbietowej z prymitywnych tkanek pochodzenia embrionalnego przetrwałych poza szkieletem osiowym. Rozwijają się w linii środkowej ciała, najczęściej w okolicy krzyżowo-ogonowej kręgosłupa. Drugą co do częstości występowania lokalizacją jest podstawa czaszki (stok Blumenbacha). Mężczyźni chorują 2-krotnie częściej niż kobiety. Histologicznie struniaki są guzami niezłośliwymi o wolnej dynamice wzrostu, ale charakteryzują się miejscową agresywnością w stosunku do otaczających tkanek [1, 2].

Chirurgia jest podstawową metodą leczenia STR, rola i miejsce radioterapii są przedmiotem rozbieżnych opinii literaturowych [3–7].

Celem pracy jest określenie skuteczności pooperacyjnej radioterapii chorych na STR oraz próba identyfikacji czynników prognostycznych w tej grupie chorych na podstawie doświadczeń własnych.

## Materiał i metody

W latach 1975–2000 w Centrum Onkologii w Krakowie zakwalifikowano do leczenia napromienianiem 22 chorych na STR. Wszyscy chorzy byli uprzednio operowani, w 10 przypadkach zabieg miał charakter makroskopowo nieradykalny, u 12 pacjentów wskazaniem do radioterapii były nieoperacyjne wznovy. Charakterystykę kliniczną materiału przedstawiono w tab. 1. Chorych napromieniano w warunkach telegammaterapii kobałem 60 lub wiązkami fotonów o energii 10 MeV uzyskanymi z przyspieszaczy liniowych. Objętość tkanek napromienianych uzależniona była od indywidualnej sytuacji klinicznej, teren napromieniany obejmował guz lub jego pozostałość z dwucentymetrowym marginesem. Dawka całkowita wynosiła od 48 do 66 Gy podanych w klasycznej frakcjacji po 200 cGy dziennie.

## Wyniki

### Tolerancja leczenia

Doraźna tolerancja napromieniania była bardzo dobra, u wszystkich 22 chorych dawka całkowita i czas leczenia odpowiadały zaplanowanym. Spośród 20 chorych z dolegliwościami bólowymi u 16 (80%) uzyskano poprawę manifestującą się zmniejszeniem dawek lub odstawieniem leków przeciwbólowych, przy czym u 6 chorych (38%) efekt ten miał długotrwały charakter.

W toku badań kontrolnych u 2 z 7 pacjentów (27%) z lokalizacją śródczaszkową ujawniono niedoczynność przysadki, którą skutecznie opanowano lečeniami substytucyjnymi.

**Aim of the study:** To determine the value of postoperative radiotherapy in patients with chordoma and to identify the prognostic factors.

**Materials and methods:** Twenty-two patients with chordoma were irradiated in Cracow Oncological Center in the period 1975-2000. All patients underwent primary surgery and 10 of them were operated on non-radically. Inoperable recurrence was an indication in the next 12 cases. Telegammatherapy or photon beams from linear accelerator were used, and the total dose delivered ranged from 48 to 60 Gy with conventional fractionation 200 cGy per day.

**Results:** Tolerance to the treatment was good. Ten-year actuarial overall survival (AOS) in the whole group of 22 patients was 28%. A Cox multivariate analysis revealed that tumour location was the single, independent prognostic factor. Ten-year AOSs for intracranial and vertebral locations were 68% and 11% respectively. Univariate analysis indicated better prognosis for women than for men; also patients under 40 years of age carried better prognosis than older. Ten-year AOSs were 56%, 14% and 58%, 15%, respectively.

**Conclusions:** Postoperative radiotherapy offers long-term survival in 28% of irradiated patients with chordoma, and the best prognosis refers to the intracranial tumour location.

**Key words:** chordoma, radiotherapy.

**Tabela 1.** Charakterystyka kliniczna chorych

**Tabel 1.** *Clinical characteristics*

Cecha	Liczba chorych	%
<b>wiek</b>		
do 40 lat	8	36
powyżej 40 lat	14	64
<b>płeć</b>		
mężczyźni	15	68
kobiety	7	32
<b>umiejscowienie</b>		
kręgosłup	15	68
podstawa czaszki	7	32
<b>stan sprawności*</b>		
do 70%	10	45
powyżej 70%	12	55
<b>pierwsze objawy</b>		
ból	20	91
niedowład nn. czaszkowych	7	32
<b>czas trwania objawów</b>		
do 12 mies.	10	45
powyżej 12 mies.	12	55
<b>dawka całkowita</b>		
do 50 Gy	9	41
powyżej 50 Gy	11	59

\* wg skali Karnofsky'ego

## Przeżycia

Prawdopodobieństwo przeżycia chorych liczone od czasu zakończenia radioterapii oszacowano metodą Kaplana-Meiera, w analizie różnic statystycznych pomiędzy przeżyciami posłużono się testem *log rank* wg Peto i wsp. [8, 9]. Najkrótsza obserwacja trwała 6 lat. Do oceny wpływu wybranych czynników rokowniczych wykorzystano model proporcjonalnego hazardu Coxa, siłę wpływu badanych zmiennych wyrażono w postaci ryzyka względnego (RW). Wartości te zostały wystandaryzowane w taki sposób, że model końcowy zawiera tylko te cechy, które w sposób znamienne ( $p \leq 0,05$ ) kształtują prawdopodobieństwo przeżycia [11].

W całej grupie 22 chorych, 5- i 10-letnie aktualizowane przeżycie całkowite (APC) wyniosło odpowiednio 57 i 28% (ryc. 1).

Wyniki, w zależności od umiejscowienia guza, płci i wieku chorych ilustrują ryc. 2.–4.

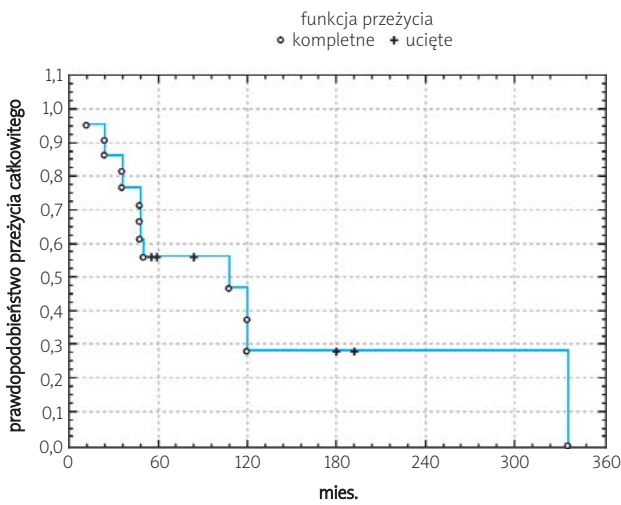
## Dyskusja

Szczegółowa analiza materiału własnego wskazuje, że grupa chorych leczonych w Centrum Onkologii w Krakowie jest reprezentatywna dla całej populacji chorych na STR. Większość pacjentów znajdowała się w 5. i 6. dekadzie życia, mężczyźni stanowili niemal 70% omawianej grupy, najczęściej obserwowanym umiejscowieniem guza był odcinek krzyżowy kręgosłupa. Podobnie jak w materiałach innych autorów dominującym pierwszym obja-

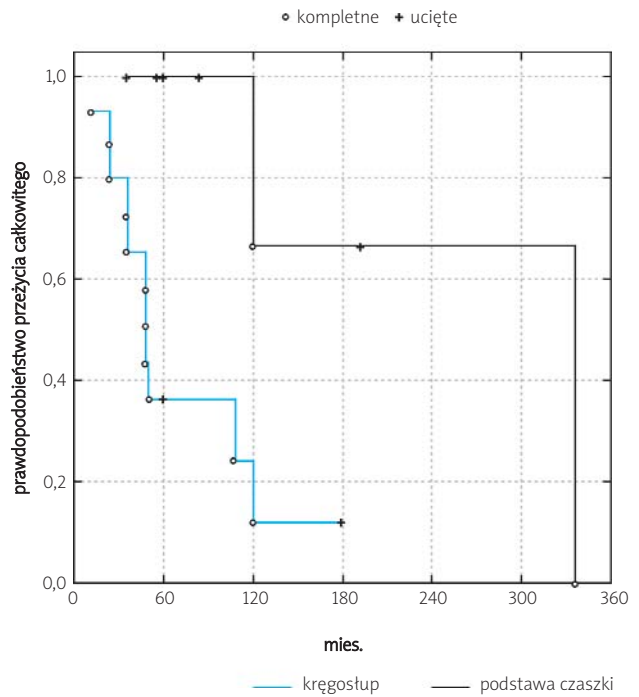
wem występującym u 15 chorych z STR kręgosłupa był przewlekły, narastający ból, w części przypadków z komponentem korzeniowym, manifestującym się promieniowaniem do jednej z kończyn dolnych. Spośród 7 chorych z STR śródczaszkowym (stok Blumenbacha) ból głowy z towarzyszącą diplopią pojawił się w 4 przypadkach. Porównywalne cechy kliniczne przedstawiono w innych doniesieniach [1, 7, 11–13].

Wyniki analizy jedno- i wielowymiarowej naszej serii wskazują w sposób jednoznaczny, że umiejscowienie guza jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym. Odsetki aktualizowanych przeżyć całkowitych (APC) 5- i 10-letnich, chorych z lokalizacją śródczaszkową i kręgosłupową, wyniosły odpowiednio 100 i 68% oraz 36 i 11%. Ryzyko zgonu chorych dru-

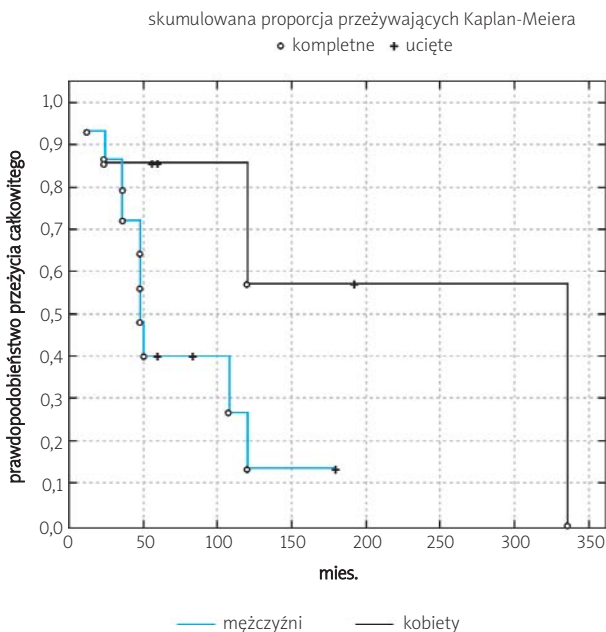
giej grupy było ponadczterokrotnie wyższe w porównaniu z pierwszą grupą (tab. 3.). Podobną zależność wykazali Catton i wsp. w materiale 44 STR pooperacyjnie napromieniowanych. Odpowiednie odsetki przeżyć 5-letnich wyniosły 51 i 35% [14]. Odmiennej opinii prezentuje Chetiyawardana, który nie potwierdza prognostycznej wartości omawianego parametru [15].



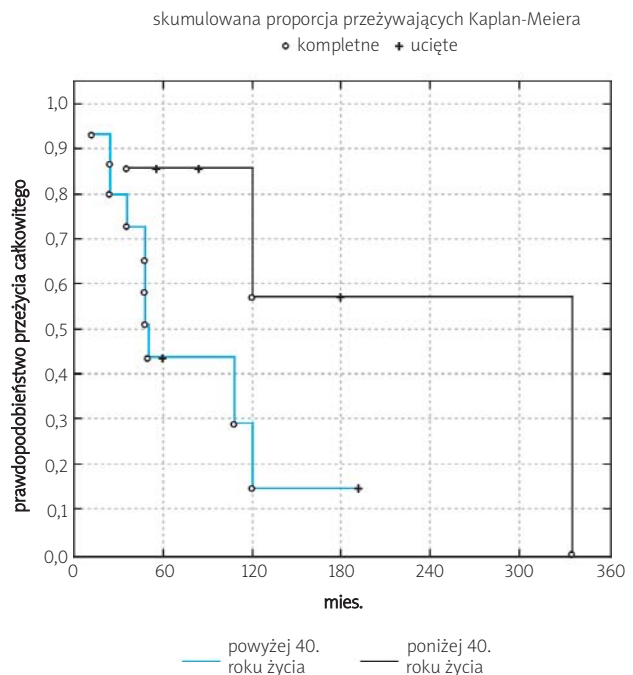
Ryc. 1. Aktualizowane całkowite przeżycie 22 chorych na struniaki  
Fig. 1. Actuarial overall survival of 22 patients with chordoma



Ryc. 2. Przeżycia w zależności od umiejscowienia guza  
Fig. 2. Survival according to the tumour location



Ryc. 3. Przeżycia w zależności od płci chorych  
Fig. 3. Survival according to the gender of patients



Ryc. 4. Przeżycia w zależności od wieku chorych  
Fig. 4. Survival according to the age of patients

**Tabela 2.** Analiza jednowymiarowa czynników prognostycznych  
**Table 2.** Univariate analysis of prognostic factors

Czynnik	10-letnie APC *	p
<b>wiek</b>		
do 40 lat	58%	0,0079
powyżej 40 lat	15%	
<b>płeć</b>		
kobiety	56%	0,0063
mężczyźni	14%	
<b>umiejscowienie</b>		
śródczaszkowe	68%	0,0021
kręgosłupowe	11%	
<b>stan sprawności</b>		
powyżej 70%	31%	0,3205
do 70%	26%	
<b>czas trwania objawów</b>		
powyżej 12 mies.	34%	0,2706
do 12 mies.	20%	
<b>dawka całkowita</b>		
powyżej 50 Gy	31%	0,7094
do 50 Gy	22%	

APC\* – aktualizowane przeżycie całkowite

**Tabela 3.** Wynik końcowy analizy wielowymiarowej  
**Table 3.** Multivariate analysis. Final result

Czynnik	RW *	p
<b>umiejscowienie guza</b>		
śródczaszkowe	1	0,0005
kręgosłupowe	4,18	
<b>płeć chorych</b>		
kobiety	1	0,6010
mężczyźni	2,86	

RW\* – ryzyko względne

Z analizy własnego materiału wynika również zależność pomiędzy płcią chorych a rokowaniem. Odsetki 5- i 10-letnich APC dla kobiet i mężczyzn wyniosły 86 i 56% oraz 40 i 14% (ryc. 3.) Różnica w przeżyciach była istotna w analizie jednowymiarowej (tab. 2.), natomiast w modelu wielowymiarowym Coxa znalazła się na granicy znamienności statystycznej, ale jej nie osiągnęła (tab. 3.). Prawdopodobnie jest to związane z niską liczebnością porównywanych podgrup. Forsyth i wsp. w serii 51 chorych stwierdzili, że średni czas przeżycia kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 158 i 86 mies. ( $p=0,05$ ) [16]. Również w doniesieniu O'Connell i wsp. płeć żeńska skorelowana była z lepszą prognozą [17].

Wyniki analizy jednowymiarowej grupy własnej wskazują na znamienne lepsze rokowanie chorych młodszych,

do 40. roku życia, w porównaniu z pacjentami starszymi. Odpowiednie odsetki 5- i 10-letnich APC wyniosły 86 i 58% oraz 43 i 15% (tab. 1.). O istotnej rokowniczo roli wieku donoszą Weber i wsp. oraz Zorlu i wsp. Autorzy próbują tłumaczyć korzystniejszą prognozę chorych młodszych lepszą tolerancją leczenia i to zarówno agresywnych zabiegów chirurgicznych, jak i radioterapii [13, 18].

Autorzy nie wykazali korelacji pomiędzy stanem sprawności chorych ocenianym w skali Karnofsky'ego [19] a uzyskanymi wynikami. W naszej opinii wartościowanie stanu chorych na STR na podstawie tej metody stanowi mało precyzyjny próbiez prognostyczny, ponieważ z reguły ocena tego parametru jest zwykle wtórna do stwierdzanych ubytków neurologicznych.

Autorzy nie udowodnili zależności pomiędzy wysokością dawki całkowitej (w badanych zakresach) a przeżyciem chorych. Przegląd danych literaturowych dotyczących tego zagadnienia wskazuje na ich ograniczoną wartość aplikacyjną wynikającą z małych liczebno grup chorych oraz ich retrospektywnego charakteru. Romero i wsp. poddali analizie dwie grupy chorych na STR podstawy czaszki: w jednej dawka całkowita wynosiła od 40 do 48 Gy, w drugiej 49 do 65 Gy. Pięcioletnie odsetki przeżyć bez progresji nowotworu wyniosły odpowiednio 17 i 48% ( $p=0,04$ ) [12]. W badaniach Qiana i wsp. oraz Zorlu i wsp. chorzy leczeni dawką niższą niż 60 Gy rokowali gorzej w porównaniu z napromienianymi wyższymi dawkami całkowitymi [5, 18]. Odmienne wnioski wynikają z opracowania Cattona i wsp., którzy zestawili subiektywną odpowiedź na leczenie (kontrola bólu), uzyskane przeżycia całkowite oraz przeżycia do wystąpienia progresji chorych otrzymujących dawkę do 50 Gy lub powyżej. Nie stwierdzili istotnych różnic w porównywanych grupach. Grupa z Toronto negatywnie podsumowuje również wartości niestandardowych sposobów napromieniania i to zarówno stosowania masywnych dawek frakcyjnych, jak i hiperfrakcji [14].

Wyniki własne są zbliżone do uzyskanych w referencyjnych ośrodkach Mayo Clinic i Memorial Sloan-Kettering Center z odsetkami 10-letnich przeżyć wynoszącymi 23 i 35%, w porównaniu z 28% w naszej serii [16, 20].

Kształt krzywej przeżycia w całej badanej grupie 22 chorych (ryc. 1.), jak również krzywych odnoszących się do poszczególnych porównywanych parametrów (ryc. 2.–4.) wskazują, że odsetek niepowodzeń pomiędzy 5. a 10. rokiem od momentu zakończenia leczenia odpowiada obserwowanemu w ciągu pierwszych 5 lat (ryc. 1.). Jest to zgodne z danymi innych autorów i potwierdza konieczność prowadzenia długich badań kontrolnych u chorych na STR [21–23]. W świetle tych danych wydaje się, że okres obserwacji uprawniających do oceny wartości adjuwantowego leczenia chorych na STR powinien wynosić co najmniej 7 lat.

Doświadczenia własne oraz dane literaturowe nie pozwalają w naszym przekonaniu na definitywne określenie roli i miejsca klasycznej pooperacyjnej radioterapii fotonowej STR. Przy wolnej dynamice rozwoju tych guzów nie można jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, w jakiej mierze długoletnie przeżycia chorych są efektem naturalnego przebiegu schorzenia, a jaki jest w tym udział napromieniania adjuwantowego.

Wprowadzenie bardzo precyzyjnych technik napromieniania z wykorzystaniem modulacji intensywności natężenia dawki (IMRT – *Intensity Modulated Radiation Therapy*) nie wpłynęło na poprawę wyleczalności miejscowej chorych na STR, poprawiło natomiast komfort leczenia i najprawdopodobniej przyczyni się do obniżenia częstości wystąpienia późnych powikłań popromiennych. Zachęcające są natomiast doniesienia z ośrodków stosujących mieszane wiązki fotonowo-protonowe. Ta kombinacja dwóch różnych jakościowo rodzajów promieniowania jonizującego, wykorzystująca ich specyficzne walory fizyczne, pozwala na uzyskanie ok. 70-procentowej kontroli miejscowej. Klasyfikacją wskazaniem dla tej techniki jest śródczaszkowe umiejscowienie guza [6, 24].

### Wnioski

- Pooperacyjne napromienianie chorych na struniaki pozwala na uzyskanie 28% 10-letnich aktualizowanych przeżyć całkowitych.
- Jedynym niezależnym czynnikiem rokowniczym u chorych na struniaki pooperacyjnie napromienianych jest umiejscowienie guza. Najlepsze rokowanie mają chorzy ze struniakiem zlokalizowanym na podstawie czaszki.

### Piśmiennictwo

- Danilewicz M, Czepko R, Stachura K i wsp. Struniaki. Analiza 24 przypadków. *Przegląd Lekarski* 1999; 56: 115-17.
- Kłosiński P, Lisiecki J, Goździewicz J, Kowalska B. Chordoma – leczenie i rokowanie. *Współczesny Onkolog* 2003; 7: 107-14.
- Stuer C, Schramm J, Schaller C. Skull base chordomas: management and results. *Neurol Med Chir* 2006; 46: 118-24.
- Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AF, Galanis EC, Savvidou OD, Boscainos PJ, Katonis PG, Sim FH. Chordoma of the spine: clinicopathological features, diagnosis, and treatment. *Orthopedics* 2004; 27: 1256-63.
- Qian LT, Liu XF, Li YX. Treatment modalities and prognostic factors of chordoma in the skull base. *Zhonghua Liu Za Zhi* 2005; 27: 635-7.
- Mendenhall WM, Mendenhall CM, Lewis SB, Villaret DB, Mendenhall NP. Skull base chordoma. *Head Neck* 2005; 27: 159-65.
- Baratti D, Gronchi A, Pennacchioli E, Lozza L, Colecchia M, Fiore M, Santinami M. Chordoma: natural history and results in 28 patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 291-6.
- Kaplan M, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
- Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39.
- Cox DR. Regression models and life tables. *J Royal Stat Soc Series B* 1972; 34: 187-229.
- So MY. Chordoma: review of clinicoradiological features and factors affecting survival. *Australas Radiol* 2001; 45: 427-34.
- Romero J, Cardenas H, la Torre A, Valcarcel F, Magallon R, Regueiro C, Aragon G. Chordoma: results of radiation therapy in eighteen patients. *Radiother Oncol* 1993; 29: 27-32.
- Weber DC, Rutz HP, Pedroni ES, Bolsi A, Timmermann B, Verwey J, Lomax AJ, Goitein G. Results of spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base: the Paul Scherrer Institut experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 401-9.
- Cattton C, O'Sullivan B, Bell R. Chordoma: long-term follow-up after radical photon irradiation. *Radiother Oncol* 1996; 41: 67-70.
- Chetiyawardana AD. Chordoma: results of treatment. *Clin Radiol* 1984; 35: 159-61.
- Forsyth PA, Cascino TL, Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Dozier JC, Piepgras DG. Intracranial chordomas: a clinicopathological and prognostic study of 51 cases. *J Neurosurg* 1993; 78: 741-7.
- O'Connell JX, Renard LG, Liebsch NJ, Efrid JT, Munzenrider JE, Rosenberg AE. Base of skull chordoma. A correlative study of histologic and clinical features of 62 cases. *Cancer* 1994; 74: 2261-7.
- Zorlu F, Gurkaynak M, Yildiz F, Oge K, Atahan IL. Conventional external radiotherapy in the management of clivus chordomas with overt residual disease. *Neurol Sci* 2000; 21: 203-7.
- Karnofsky DA, Burchenal JM. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. McLead (ed.). Columbia Univ. Press, New York 1949; 191-205.
- Higinbotham NL, Phillips RF, Farr HW, Hustu HO. Chordoma. Thirty-five-year study at Memorial Hospital. *Cancer* 1967; 20: 1841-50.
- Keisch M, Garcia D, Shibuya R. Retrospective long-term follow-up analysis in 21 patients with chordoma of various sites treated at single institution. *J Neurosurg* 1991; 75: 374-7.
- Magrini SM, Papi MG, Marletta F, Tomaselli S, Cellai E, Mungai V, Biti G. Chordoma-natural history, treatment and prognosis. The Florence Radiotherapy Department experience (1956-1990) and a critical review of the literature. *Acta Oncol* 1992; 31: 847-51.
- Watkins L, Khudados ES, Kaleoglu M, Revesz T, Sacares P, Crockard HA. Skull base chordomas: a review of 38 patients, 1958-88. *Br J Neurosurg* 1993; 7: 241-8.
- Noel G, Feuvret L, Ferrand R, Boisserie G, Mazon JJ, Habrand JL. Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery* 2004; 55: 1252-60.

### Adres do korespondencji

dr med. **Elżbieta Pluta**  
 Klinika Nowotworów Głowy i Szyi  
 Centrum Onkologii Instytut  
 im. Marii Skłodowskiej-Curie  
 Oddział w Krakowie  
 ul. Garncarska 11  
 31-115 Kraków  
 tel. +48 12 422 99 00  
 faks +48 12 422 66 80  
 e-mail: z5plutae@cyf-kr.edu.pl