

Nádory centrálního nervového systému u dětí

MUDr. Zdeněk Pavelka, MUDr. Karel Zitterbart

Klinika dětské onkologie LF MU a FN, Brno

Nádory CNS jsou nejpočetnějšími solidními nádory dětí a představují významnou část nádorové morbidity a mortality. Prognóza řady nádorů vysokého rizika zůstává nepříznivá. Pokrok v molekulární biologii umožňuje stanovit biologické znaky jako prediktory průběhu nemoci. Nové terapeutické postupy by měly doplnit v blízké budoucnosti standardní léčbu s cílem zlepšit výsledky.

Klíčová slova: děti, tumor, mozek, prognóza, chemoterapie, radioterapie.

Tumors of the central nervous system in children

Tumors of central nervous system are the most frequent solid tumors in children and represent an important part of cancer related morbidity and mortality. Prognosis for many high risk tumors remains unsatisfactory. A progress in molecular biology enables to establish biological markers to predict the course of disease. The modern therapeutic approaches should be utilized in conjunction with standard therapy to improve the outcome.

Key words: children, tumor, brain, prognosis, chemotherapy, radiotherapy.

Neurol. pro praxi 2011; 12(1): 52–58

Seznam zkratek

Apbsc – autologous peripheral blood stem cells = autologní periferní kmenové buňky krvetvorby

APC – adenomatous polyposis coli gene – nádorově-supresorový gen, jehož mutace je spojena s familiárním výskytem polypózy tlustého střeva a zvýšeným rizikem kolorektálního karcinomu ale i dalších nádorů včetně CNS

AT/RT – atypický teratoidní/rhabdoidní tumor (vzácný typ maligního embryonálního nádoru centrálního nervového systému u malých dětí)

BCNU – karmustin (cytostatikum)

CCNU – lomustin (cytostatikum)

cDDP – cisplatina (cytostatikum)

CNS – centrální nervový systém

COG ACNS0332 – léčebný protokol pro léčbu maligních embryonálních nádorů centrálního nervového systému u dětí severoamerické společnosti dětské onkologie Childrens' Oncology Group

CPM – cyklofosamid (cytostatikum)

CSI – craniospinal irradiation (ozáření mozku i míchy)

CT – počítačová tomografie

CUSA – ultrazvukový aspirátor

DNET – dysembryoplastický neuroepiteliální nádor (relativně vzácný histologický typ nádoru CNS nízkého stupně malignity)

DWI – diffusion-weighted imaging (modalita vyšetření magnetickou rezonancí)

ERBB2 – Human Epidermal growth factor Receptor 2, receptor patřící mezi tzv. tyrosin-kinázové receptory, účastní se řízení buněčného růstu, mutovaný resp. dysfunkční u řady nádorů

EFS – event free survival = přežití bez události

FDG-PET – pozitronová emisní tomografie s použitím fluoro-deoxy-glukózy

GAP – GTPase activating protein – patří do rodiny regulačních proteinů, jejich aktivace vede k ukončení přenosu signálů v buňkách

GPOH HIT 2000 – označení protokolu německé společnosti dětské hematologie a onkologie pro léčbu maligních embryonálních nádorů CNS u dětí

HGG – high grade gliomas = gliomy vysokého stupně malignity

HR – high risk = vysoké riziko (zde označení rizikové formy nemoci)

CHT – chemoterapie

IMRT – intensity modulated radiotherapy = radio-terapie s proměnnou dávkovou intenzitou

LGG – low grade gliomas = gliomy nízkého stupně malignity

MB – meduloblastom

MET-PET – pozitronová emisní tomografie s použitím radiofarmakem značeného methioninu

MLH1 – MutL homolog 1, gen lokalizovaný na chromozómu 3, mutace zvyšuje riziko nádorů včetně mozku

MRI – magnetická rezonance

MRS – MR-spektroskopie (modalita magnetické rezonance)

MYCC – C-MYC gen (lidský homolog v-MYC genu, izolovaného z viru ptačí myelocytomatózy) kóduje jaderné DNA vazebné proteiny, ovlivňující v buňce jak proliferaci tak i apoptózu, zmnožení kopií genu je spojeno s horší prognózou řady nádorů včetně meduloblastomu

NF-1 – neurofibromatóza typu 1

NF-2 – neurofibromatóza typu 2

OS – overall survival (celkové přežití)

PET – pozitronová emisní tomografie

PFS – progression free survival = přežití bez progresu

PMS2 – Mismatch repair endonuclease 2, enzym kódovaný genem stejného názvu, fyziologicky se účastní opravy DNA, mutace (ztráta funkce) je asociována s rizikem hereditárního nepolypozního kolorektálního karcinomu a také rizikem vzniku meduloblastomu

PNET – primitivní neuroektodermální tumor

PTCH – Patched (Drosophila) homolog – gen, jehož mutace vede k syndromu nevoidního basocelulárního karcinomu a také riziku meduloblastomu

PWI – perfusion-weighted imaging (modalita vyšetření magnetickou rezonancí)

RT – radioterapie

VHL – choroba von Hippel-Lindau

VCR – vinkristin (cytostatikum)

WHO – Světová zdravotnická organizace

TP53 – p53 tumor suppressor, hlavní nádorově-supresorový gen v lidských buňkách, zárodečná mutace nalézána u syndromu Li-Fraumeni

TRKC – neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 3 – tyrosin-kinázový receptor zodpovědný za proliferaci a diferenciaci neurálně derivovaných buněk; zvýšená exprese znamená lepší prognózu meduloblastomů

TSC1 – Tuberous sclerosis protein 1, nebo Hamartin, nádorově-supresorový gen, resp. protein, mutace je zodpovědná za vznik tuberosní sklerózy

TSC2 – Tuberous sclerosis protein 2, nebo Tuberin, nádorově-supresorový gen, resp. protein, mutace je zodpovědná za vznik tuberosní sklerózy

Úvod

Nádory centrálního nervového systému (CNS) představují nejčastější skupinu solidních nádorů u dětí, po leukemiích a lymfomech jsou druhým nejčastějším onkologickým onemocněním dětského věku (obrázek 1). Celkové přežití (OS – overall survival) i přežití bez známek choroby (EFS – event free survival) vykazuje přes pokroky v jiných oblastech dětské onkologie jen mírné zlepšení a nádory mozku představují nadále hlavní příčinu úmrtí na onkologické onemocnění u dětí (Gupta et al., 2004; Walker et al., 2004). Cílem terapie je nejen vyléčení dítěte, ale vyléčení za podmínky dosažení přijatelné pozdní toxicity, především v oblasti endokrinních a psychomotorických funkcí.

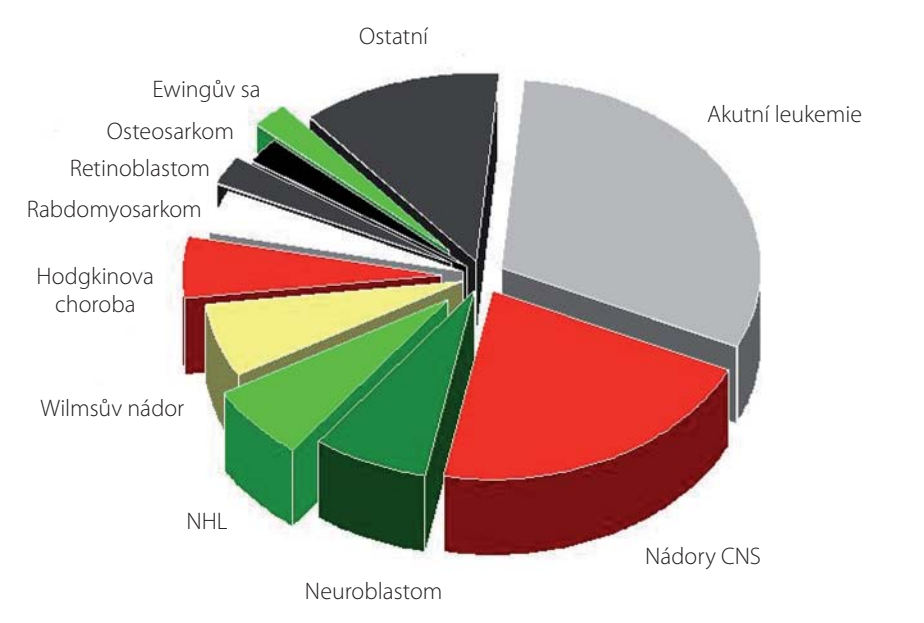
Epidemiologie

V dětské populaci je incidence nádorů CNS 2,7–3,3 na 100 000 dětí, s mírnou převahou chlapců (1,1:1). V rozvinutých zemích tvoří 25–30 % všech nádorových onemocnění u dětí, jejich výskyt v posledních třech desetiletích narůstá, pravděpodobně však díky vyššímu zachytu prostřednictvím moderních zobrazovacích metod (Schutz, Kaatsch, 2002). Jedná se o velmi heterogenní skupinu onemocnění podle biologického chování, histogenetického původu, lokalizace, klinických příznaků a konečně i věku manifestace. V České republice onemocní ročně nádorem CNS přibližně 90–110 dětí. Nejvyšší incidenci nádorů CNS najdeme ve věkové skupině pod 5 let. Přibližně jedna třetina pediatrických nádorů CNS se prezentuje před pátým, tři čtvrtiny před desátým rokem života dítěte (Pavelka et al., 2004; Kozler, 2007). Proti nádorům dospělých CNS tumory dětí vykazují tato specifika:

- odlišný histogenetický původ (největší skupinou jsou gliomy nízkého stupně malignity, 25 % tvoří nádory embryonálního původu)
- tendenci k diseminaci likvorovými cestami (nádory embryonální, germinální, ependymom, nádory plexu)
- jinou převládající lokalizaci (často infratentoriálně a ve střední čáře, méně supratentoriálně, minimálně v míšní lokalizaci)
- odlišné symptomy (dominuje syndrom intrakraniální hypertenze, časté jsou nespecifické příznaky u malých dětí)

V dětském věku se setkáváme jak s nádory maligními (WHO stupeň 3 a 4), tak s nádory morfologicky benigními (WHO stupeň 1 a 2). Přibližně 50–60 % všech nádorů CNS u dětí je lokalizováno infratentoriálně v zadní jámě lební.

Obrázek 1. Zastoupení nádorů dětského věku



Tabulka 1. Relativní incidence a obvyklá věková manifestace nejčastějších nádorů CNS dětí

	Relativní incidence	Věk (roky)
Astrocytomy, low-grade, z toho:	35 %	2–10
■ supratentoriální	22 %	> 6
■ infratentoriální	13 %	2–10
Astrocytomy, high-grade, (anaplastický astrocytom a multiformní glioblastom)	8 %	< 1, > 6
Nádory mozkového kmene	8 %	3–9
Oligodendrogliom	2 %	< 6
Meduloblastom a další nádory embryonální histologie (supratentoriální primitivní neuroektodermální nádor, PNET a atypický teratoid/rhabdoidní nádor, AT/RT);	20 %	1–10
Ependymom, z toho:	8–10 %	
■ supratentoriální	5 %	> 6
■ infratentoriální	3 %	1–5
Kraniofaryngeom	7 %	8–14
Nádory glandula pinealis a germinální nádory CNS	4 %	< 2, > 6
Nádory plexus choroideus	2 %	< 1
Ostatní: např. gangliogliom, DNET, meningeom a další	< 2 %	

Histologicky se jedná především o astrocytomy nízkého stupně malignity (tzv. low-grade astrocytomy), meduloblastom, ependymom (Kleihues, Cavane, 2000; Louis et al., 2007). Specifickou kategorií s nepříznivou prognózou jsou nádory mozkového kmene. Bližší přehled o relativní incidenci a věkové distribuci podává tabulka 1.

Etiologické faktory

Etiologie většiny nádorů CNS u dětí není známa a vyskytují se jako sporadická onemocnění. Jediným prokázaným zevním etiologickým faktorem je expozice terapeutickým dávkám ionizujícího záření (Walker et al., 2004; Kleihues, Cavane, 2000). Děti po léčebném ozáření CNS pro akutní leukemii či

non-Hodgkinské lymfomy mají s latencí 5–25 let zvýšené riziko sekundární malignity CNS (zejména gliomy, meningeomy). Mezi možné pravděpodobné rizikové faktory patří určité dietní návyky matky v graviditě. Častá konzumace uzenin přináší 1,5–2násobné riziko. Konkrétní činitel ovšem nebyl spolehlivě určen. Pro v médiích diskutovaný vliv elektromagnetického vlnění z mobilních telefonů nebyly dosud podány důkazy. Lépe je zmapován vliv genetických faktorů. Nádor mozku u rodiče či sourozence přináší 3–9násobné riziko pro další dítě. Rizikovým faktorem je též pozitivní rodinná historie výskytu nádoru kosti, leukemie, lymfomu (Schutz, Kaatsch, 2002; Kleihues, Cavane, 2000).

Méně než 10 % nádorů mozku či míchy se vyskytuje u dětí s hereditárním syndromem. Neurofibromatóza typu 1 (NF-1, von Recklinghausenova nemoc) je dominantně dědičné multisystémové onemocnění, které je ve familiární i sporadické formě podmíněno mutací genu pro neurofibromin (lokalizován na 17q11.2, jde o *GTPase activating protein*, *GAP*, zahrnutý v signální dráze onkoproteinu *ras*). Vedle specifických kožních změn („café au lait“ skvrny), změn na skeletu a hamartogenních změn na duhovce (Lischovy noduly), bývá NF-1 spojena se zvýšeným výskytem nádorů (Schutz, Kaatsch, 2002; Kleihues, Cavanee, 2000). Kromě benigního periferního či plexiformního neurofibromu, feochromocytomu a maligního schwannomu se setkáváme rovněž s nádory CNS. Nejtypičtější je postižení *low-grade* astrocytosem v oblasti optické dráhy. U dětí s NF-1 nalézáme ve vysoké frekvenci (až v polovině případů) při MR zobrazení mozku rovněž hyperintenzní léze v T2 váženém obraze, tyto léze je však nutno považovat za „hamartogenní“ a nikoliv nádorové postižení. Dalšími fakomatózami predisponujícími k nádorům CNS je neurofibromatóza typu 2 (asociuje se schwannomy hlavových a periferních nervů, meningeomem, ependymomem) a tuberózní skleróza (zde nalézáme subependymální velkobuněčný astrocytom). U Gorlinova syndromu a Turcotova syndromu může být diagnostikován meduloblastom (Walker et al., 2004; Kleihues, Cavanee, 2000). Hemangioblastomy, typicky mozečku, míchy a retiny jsou součástí klinického obrazu nemoci von Hippel-Lindau. Li-Fraumeniho syndrom predisponuje k mnohotnému vývoji nádorů, včetně tumorů CNS (tabulka 2).

Symptomy nádorů CNS

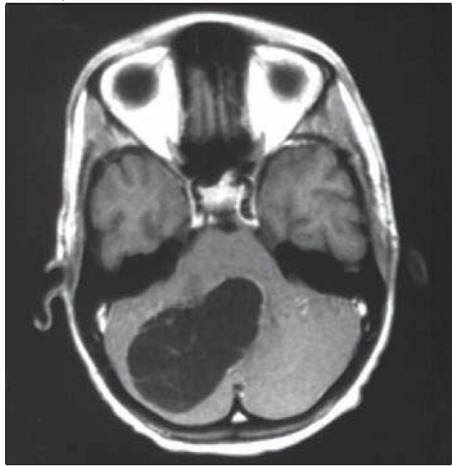
Příznaky mozkových nádorů dělíme na celkové a místní. U dětí celkové příznaky dominují, jsou dány zvýšením intrakraniálního tlaku, jež je

způsoben progresivním růstem nádoru v prostoru limitovaném kostěnou lebeční schránkou. Syndrom intrakraniální hypertenze zahrnuje: bolest hlavy, zvracení, poruchy zraku, edém papil zrakového nervu jednostranný nebo oboustranný, poruchy vědomí, makrocefalii (malé děti s neukončeným srůstem lebečních švů). Převažující infratentoriálně lokalizované nádorové expanze podmiňují obstrukční triventrikulární hydrocefalus (Pavelka et al., 2004; Kozler, 2007). Vzhledem k limitům rozsahu tohoto textu odkazujeme pro bližší popis místních příznaků na učebnice obecné a speciální neurologie.

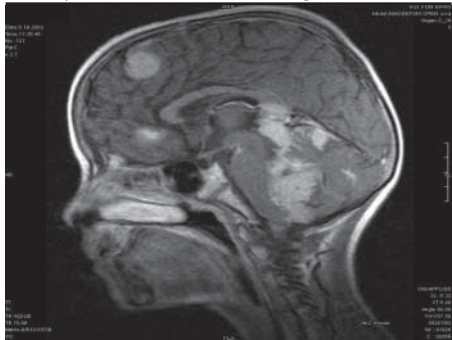
Stanovení diagnózy

Výše uvedené příznaky jsou indikací podrobného neurologického a oftalmologického vyšetření, včetně vyšetření očního pozadí. Počítačová tomografie (CT) s intravenózním kontrastem umožňuje stanovit diagnózu nádorové expanze u přibližně 95 % tumorů CNS. Malé procento nádorů však může být při CT vyšetření němých, mají charakter izodenzní léze a nerozliší se při CT vyšetření od okolní mozkové tkáně (zejména ložiska v oblasti mozkového kmene nebo zadní jámy). Magnetická rezonance (MRI) je metodou přesnější, bez zátěže ionizujícím zářením, má velmi dobrou schopnost odlišit abnormální tkáň (obrázky 2 a 3). K diferenciální diagnostice lézí CNS nejasné povahy přispívají moderní MR techniky, jako je „difuze“ (DWI), „perfuze“ (PWI) a MR-spektroskopie (MRS). Vyšetření pozitronovou emisní tomografií s [¹⁸F] fluorodeoxyglukózou (FDG-PET) má omezenou výpovědní hodnotu u nádorů nízkého stupně malignity, výtěžnost stoupá při použití [¹¹C] methioninu (MET-PET). Vyšetření PET s použitím [¹⁸F] thymidinu zvyšuje možnost odlišení nádorových ložisek se zvýšenou mitotickou aktivitou od postradiačních reaktivních změn.

Obrázek 2. Cystický tumor mozečku (pilocytární astrocytom, MR, T1 obraz, transversální řez)



Obrázek 3. Metastatický solidní tumor IV. mozkové komory (meduloblastom, MR, sagitální řez)



Samozřejmostí v dětské neuroonkologii je kontrolní pooperační MRI vyšetření k určení rozsahu resekčního výkonu. Toto by mělo být provedeno maximálně do 72 hodin po operaci, ideálně však do 24 eventuelně 48 hodin. Později nemusí přinést jednoznačnou odpověď, neboť reparační procesy ztěžují rozlišení případného rezidua od samotných pooperačních změn (Pavelka et al., 2004; Kozler, 2007). V kojeneckém věku podá orientační informaci o morfologii intrakraniálních struktur i ultrazvukové vyšetření mozku, provedené přes neuzavřenou velkou fontanelu. U nádorů s tendencí k leptomeningeálnímu šíření je indikováno MR vyšetření páteřního kanálu (obrázek 4), stejně jako cytologické vyšetření mozkomíšního moku získaného z lumbální punkce. V případě nádorů s možností extraneurálního šíření je nutné provést trepanobiopsii kostní dřeně a scintigrafii skeletu (meduloblastom a další nádory CNS embryonální histologie, germinální tumory CNS).

Pro přesné určení diagnózy je zpravidla nezbytný operační výkon a histopatologické vyšetření vzorku nádorové tkáně. Pouze u sekreторických germinálních tumorů (při elevaci biochemických markerů v likvoru či séru) není bezpodmínečně nutné. U inoperabilních difuzních nádorů mozkového kmene není operace

Tabulka 2. Hereditární onemocnění se známou asociací s nádory CNS

Syndrom	Gen	Nádor CNS
Neurofibromatóza typu 1	NF1 (neurofibromin)	50násobné riziko nádoru CNS: nejčastěji gliomy optické dráhy, low-grade astrocytomy v diencefalonu, hemisférách či infratentoriálně
Neurofibromatóza typu 2	NF2 (merlin)	schwannom, meningeom, ependymom
Tuberózní skleróza	TSC1, TSC2	70násobné riziko nádoru CNS: nejčastěji subependymální velkobuněčný astrocytom
von Hippel-Lindau	VHL	hemangioblastomy (mozeček, mícha, retina)
Gorlinův syndrom (syndrom bazocelulárního névu)	PTCH	meduloblastom
Turcotův syndrom	APC, MLH1, PMS2	meduloblastom, glioblastom
Li-Fraumeni	TP53	nádory CNS: např. astrocytomy, choroid plexus karcinom, meduloblastom

možná a léčba je indikována na základě charakteristického obrazu při MR vyšetření (Kozler, 2007; Pavelka et al., 2004). V současnosti zůstává klasifikace nádorů CNS nadále založena na převážně morfologickém základu. V roce 2007 vstoupila v platnost v pořadí již 4. revidovaná klasifikace nádorů CNS Světové zdravotnické organizace (WHO) navazující na předchozí. Tato verze obsahuje několik nově samostatně definovaných jednotek s přiřazenými kódy a další odlišnosti (Louis et al., 2007). Pro zajímavost uvádíme některé týkající se převážně dětské populace pacientů: angiocentrický gliom, atypický papilom plexus chorioideus, pilomyxoidní astrocytom. Odlišně je také upravena heterogenní kategorie primitivních neuroektodermálních nádorů CNS (nově se samostatně vyčlenil anaplastický meduloblastom a meduloblastom s extenzivní nodularitou). Slabinou morfologických systémů založených na hodnocení stupně malignity (grade) nebo stupně anaplazie je značná míra subjektivity a nutnost spolehnout se na malý biopsický vzorek z rozsáhlého nádoru, často heterogenního. V současné době se ukazuje, že již histopatologická subklasifikace meduloblastomu (MB) přináší prognostickou informaci (Kleihues, Cavanee, 2000; Rutkowski et al., 2007). Desmoplastický podtyp je častější u adolescentů a dospělých a především u malých dětí. U dětí mladších tří let byla desmoplazie potvrzena jako nezávislý prediktor příznivějšího průběhu onemocnění, v probíhajících studiích je stratifikačním kritériem u dětí mladších čtyř let s lokalizovaným MB. Zhodnocení rozsahu a stupně anaplazie, a to i v kategorii klasické varianty MB, představuje rovněž nově definovaný biologický prognostický znak (Rutkowski et al., 2007). Difúzní těžká anaplazie je považována za znak vyššího rizika nemoci s příslušným terapeutickým dopadem (MacDonald et al., 2003). Jako příklad lze uvést aplikaci neredukované dávky radioterapie na kraniospinální osu (CSI) 36 Gy pro pacienty s lokalizovaným MB a difúzní těžkou anaplazií v probíhajících studiích německé GPOH HIT 2000 i americké COG ACNS0332 (Rutkowski et al., 2007; Gajjar et al., 2006). Vedle podrobného histopatologického vyšetření je v laboratorní diagnostice jasně patrný trend k molekulárně genetické a cytogenetické analýze nádorové tkáně (metodami polymerázové řetězové reakce, fluorescenční *in situ* hybridizace, komparativní genomové hybridizace apod.). Vyšetření je zaměřeno na průkaz specifických biologických znaků s prediktivním či prognostickým významem. Snahou je na základě klinických a biologických charakteristik identifikovat skupiny paci-

entů s rozdílným rizikem průběhu onemocnění a tyto pacienty různě intenzivně léčit (Pollack, 2008). Předpokladem většiny těchto vyšetření je dostupnost nativní tkáně nádoru, proto je legitimní požadavek operace dítěte v pediatrickém onkologickém centru či alespoň zaslání zamražené nativní tkáně! Největšího pokroku na tomto poli bylo dosaženo u embryonálních nádorů CNS (meduloblastomu). Léčebná odpověď pacientů se zdánlivě „stejným“ onemocněním může být totiž zcela odlišná, u 20–30 % pacientů standardního rizika dochází k relapsu (Rutkowski et al., 2007; MacDonald et al., 2006; Gajjar et al., 2006; Pollack, 2008). Je pravděpodobné, že v blízké budoucnosti bude možno lépe definovat rizikové skupiny na základě kombinace klinických a molekulárně-genetických ukazatelů, kandidátními geny jsou především TRKC, MYCC, ERBB2 a beta-catenin (obrázek 5).

Terapie

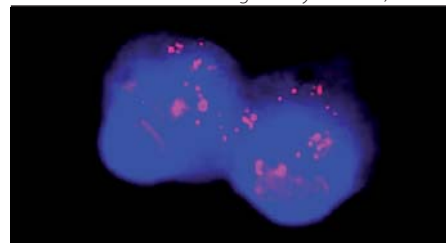
Léčba nádorů CNS u dětí je typickým příkladem mezioborového přístupu za účasti dětských specialistů (neurochirurga, onkologa, radioterapeuta a dalších). Klasické spektrum operačních výkonů bylo rozšířeno zavedením ultrazvukového aspirátoru (CUSA), stereotaktických, endoskopických technik, epileptochirurgických technik a peroperačního monitoringu do rutinní praxe. Tyto nové metody zvýšily radikalitu výkonů na straně jedné a snížily morbiditu na straně druhé. Samozřejmostí je dnes užití operačního mikroskopu (Kozler, 2007).

Role radioterapie (RT) je nezastupitelná v léčbě většiny dětských nádorů CNS. Široké použití lineárních akceleratorů s vysokou kvalitou a přesností záření, trojrozměrné počítačové plánování, konformní radioterapie, nová frakcionační schémata umožňují posunutí zahájení radioterapie u prognosticky nepříznivých nádorů k hranici 12 měsíců věku (Šlampa, Petera, 2007). U nádorů se známým rizikem diseminace v CNS je nutné (typickým příkladem je meduloblastom), mimo radioterapii cílenou na vlastní nádorové ložisko, profylaktické ozáření celé kraniospinální osy (CSI) a to i v situaci, kdy makroskopické metastatické ložisko nebylo detekováno (Packer et al., 2006). Dávka záření je volena s ohledem na míru rizika konkrétního onemocnění (pro standardní 23 Gy, pro vysoké 36 Gy). S ohledem na zranitelnost vyvíjejícího se nervového systému je u dětí s nádory nízkého rizika radioterapie zpravidla indikována až po dovršení věku 5 (eventuelně 10) let (např. gliomy nízkého stupně malignity), a to zpravidla až při recidivě či progresi,

Obrázek 4. Míšní polekové metastázy meduloblastomu (šipka), MR



Obrázek 5. Amplifikace lokusu MYCC onkogenu v oblasti 8q24 ve tkáni MB, metoda I-FISH jako příklad prognosticky negativního biologického znaku meduloblastomu (doc. Dr. P. Kuglík, CSc., Katedra genetiky a molekulární biologie, PřF MU v Brně a Oddělení lékařské genetiky FN Brno)



nebo je redukována celková radiační dávka (Kortmann, 2003). Pokud dostačuje lokální radioterapie ke kontrole nádoru, pak by dnes měla mít přednost konformní technika záření. Některá radioterapeutická pracoviště disponují i technikou „intensity – modulated“ RT (IMRT, radioterapie s modulovanou intenzitou dávky) – zajišťuje vysoce cílenou, přesně zaměřenou aplikaci dávky s redukcí expozice normální tkáně (Šlampa, Petera, 2007). Své vymezené indikace v léčbě drobných ohraničených nádorových ložisek u dětí má stereotaktická radiační neurochirurgie („gamanůž“). Mezi moderní zdroje záření s menší neurotoxicitou patří protonová radioterapie. Je dosud dostupná jen na omezeném počtu zahraničních pracovišť. Chemoterapii (CHT) limituje omezený průnik většiny cytostatik do centrálního nervového systému. Efektivními klasickými cytostatiky pro léčbu nádorů CNS jsou vinkristin, cyklofosamid, etoposid, cisplatina, karboplatina, BCNU, CCNU. Mezi onemocnění, kde chemoterapie prokazatelně zlepšuje přežití, patří embryonální a germinální nádory CNS, gliomy vysokého stupně malignity – HGG (Pavelka et al., 2004; Pollack, 2008; Rutkowski et al., 2005). U rekurrentních embryonálních nádorů, nádorů dětí

do 3 let a nově diagnostikovaných embryonálních nádorů vysokého rizika, je indikována myeloablativní chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk krvetvorby (Rutkowski et al., 2005). U některých nádorů (zejména ependymomů, gliomů nízkého stupně malignity a gliomů mozkového kmene) však není podání chemoterapie všeobecně akceptováno, nebo je její efekt předmětem klinických studií. V posledních letech jsou zaváděna do praxe nová či novější cytostatika (např. temozolomid, mafosfamid, lipozomální antracykliny), cytostatika jsou podávána paralelně s radioterapií ke zvýšení jejího účinku (konkomitantní podání – temozolomid, karboplatina, topotecan apod.). Rozšiřuje se spektrum léků podávaných intratekálně (topotecan, mafosfamid, lipozomální cytosin-arabinosid), či intratumorózně (Sterba, Pavelka a Slampa, 2002; Sterba et al., 2006; Mueller, Chang, 2009).

Pacienti s prognosticky nepříznivými typy nádorů CNS (HGG, nádory kmene, embryonální nádory vysokého rizika zejména u malých dětí pod 3 roky věku) jsou vhodnými kandidáty na zařazení do nových terapeutických studií. V současnosti tak proběhla či probíhá řada klinických studií fáze I nebo II s novými preparáty. Jsou to látky zvyšující prostupnost hematoencefalické bariéry (IL-13 a pseudomonádový exotoxin A, gliadel a O6-benzylguanin, RMP-7), radiosenzibilizující léky (gadolinium texafyrin), malé molekuly inhibující specifické cíle (imatinib, gefitinib, tipifarnib). Dalším rozvíjeným směrem je biodiferenční léčba a blokáda nádorové angiogeneze, protinádorový účinek vykazuje i klasické antiepileptikum valproát (Sterba et al., 2006). Jinou slibnou oblast představuje imunoterapie formou vakcinace autologními dendritickými buňkami připravenými kultivací v nádorovém homogenátu. Různé studie fáze I již demonstrovaly proveditelnost a bezpečnost tohoto postupu u pacientů s rekurentními maligními gliomy (Mueller, Chang, 2009; Bouffet et al., 2010). Podmínkou je dostupná nativní nádorová tkáň k přípravě vakciny.

Obecně platí, že klinický přístup k jednotlivým dětem s nádory CNS je dnes individuální a zohledňuje histologický typ nádoru, jeho lokalizaci, věk dítěte, stupeň resekce a známé biologické prognostické faktory (tabulka 3). V tomto sdělení nelze prezentovat detaily jednotlivých léčebných protokolů. Považujeme za účelné podat detailnější přehled terapie 2 převládajících typů dětských CNS tumorů, se kterými se dětský onkolog setkává na svém pracovišti nejčastěji. Jsou to embryonální nádory (pro-

totypem je meduloblastom) a gliomy nízkého stupně malignity.

Meduloblastom standardního rizika u starších dětí

Obvyklý postup zahrnuje sled primární operace (cytoreduktivní výkon), adjuvantní radioterapie (profylaktické ozáření kraniospinální osy v redukované dávce 23,4 Gy a boost na zadní jámu lební do 54,0–55,8 Gy) a poté adjuvantní chemoterapie (cykly kombinované chemoterapie s alkylancí a cDDP). Tento postup vyplývá z randomizovaných studií. Severoamerická skupina CCG úspěšně ověřila léčebný koncept s dávkou CSI 23,4 Gy, s dosycením na zadní jámu do 55,8 Gy a následnou adjuvantní chemoterapií ve složení VCR/CCNU/cDDP (3letý PFS 86 %, 5letý PFS 79 % (Gajjar et al., 2006; Packer et al., 2006). Následná randomizovaná studie CCG A9961 kombinuje radioterapii s redukcí CSI (23,4 Gy) a adjuvantní chemoterapií, je srovnáván režim VCR/cDDP/CCNU s režimem VCR/CPM/CCNU. Dosažený 5letý EFS 82 %, resp. 80 % ukazuje, že u pacientů standardního rizika může být dávka na kraniospinální osu bezpečně redukována, následuje-li poté adekvátní režim adjuvantní chemoterapie (Packer et al., 2006). Obava z pozdních následků radioterapie, zvláště u dětí pod 8 let, vedla k formulaci designu probíhající studie Children's Oncology Group (COG) ACNS0331, kde je randomizována skupina pacientů, jednak s CSI 23,4 Gy vs. 18 Gy, jednak pacienti s dosycovací dávkou na zadní jámu lební vs. na lůžko tumoru; adjuvantní chemoterapie zahrnuje v této studii alternující cykly VCR/cDDP/CCNU a VCR/CPM (Bouffet et al., 2010).

Meduloblastom vysokého rizika u starších dětí

Většina současných protokolů pro MB vysokého rizika je založena na následujícím řazení léčebných modalit: resekce primárního tumoru, adjuvantní radioterapie (zahrnující CSI 36 Gy), zpravidla s konkomitantní radiosenzitizující chemoterapií, poté adjuvantní chemoterapie s režimy na bázi cDDP a alkylancia (Pollack, 2008). Příkladem je studie COG ukončená v roce 2004 (zatím nepublikovány definitivní výsledky), ve které byla hledána optimální dávka a zkoumán léčebný efekt karboplatiny podávané konkomitantně s radioterapií. V současnosti realizuje COG navazující studii ACNS0332, která zkoumá, zda zařazení diferenční agens isotretinoinu (13-*cis* retinová kyselina, Roaccutane) do léčebného schématu přináší další terapeutický potenciál. Jiné institucionální nebo kooperativní studie ověřují efektivitu chemoterapie s vyso-

kou dávkovou intenzitou, včetně myeloablativní chemoterapie s podporou autologními periferními progenitory krvetvorby (APBSC). Velmi dobré výsledky tohoto přístupu dokumentuje studie St. Jude Medulloblastoma-96 ze St. Jude Children's Research Hospital v Memphisu (Gajjar et al., 2006). V této studii bylo zařazeno 48 dětí vysokého rizika, léčebné schéma bylo následující: krátká pooperační chemoterapie s topotecanem (tzv. „window“, bylo podáno u 65 % pacientů) s následnou separací autologních kmenových buněk, radioterapie s dávkou CSI 36 Gy (M1 – cytologický průkaz nádoru v likvoru) či 39,6 Gy (M2–3, tj. makroskopické metastázy v mozkovně, respektive v míše) a dosycením na lůžko tumoru do 55,8 Gy, poté 4 cykly submyeloablativní chemoterapie (VCR/CPM/cDDP) s podporou APBSC. Pacienti nebyli zatíženi neadekvátní krátkodobou toxicitou léčby (žádné toxické úmrtí, 92 % pacientů dokončilo všechny plánované cykly). Publikované výsledky jsou povzbudivé: 5letý EFS 70 % pro celou HR skupinu, z toho 5letý EFS 66 % pro všechny M+ a 63 % pro M2–3 pacienty (Gajjar et al., 2006). Další pracoviště zařazují souběžně s radioterapií metronomicky dávkovaný orální temozolomid (Sterba et al., 2002). Jinou možnost představuje posílení terapeutického potenciálu cytostatik jejich současným intratekálním podáním, např. intraventrikulární aplikace MTX ve studii GPOH HIT (Rutkowski et al., 2007).

Meduloblastom u dětí pod 3 roky věku

Neurotoxita radioterapie je limitujícím faktorem léčby u dětí mladších 3 let, zejména kojenců. Důležitým znakem je biologická odlišnost těchto nádorů, především častější výskyt metastáz v době diagnózy proti starším dětem. Jsou podávána různá léčebná schémata intenzivní chemoterapie včetně vysocedávkované s cílem vyhnout se radioterapii či oddálit její aplikaci. Výsledky léčebných protokolů nelze považovat za uspokojivé, křivky 5letého celkového přežití se zpravidla pohybují mezi 25–45 % (Rutkowski et al., 2005).

Astrocytomy (gliomy) nízkého stupně malignity (LGG)

Operační řešení je léčbou volby. Další léčebná strategie je diferencovaná v závislosti na věku dítěte, lokalizaci, přítomnosti a dynamice symptomů a případné přidružené genetické nemoci. Na základě těchto faktorů je rozhodnuto o observaci nebo nechirurgické léčbě. Rozsah operačního výkonu je hlavní faktor, který determinuje další průběh nemoci. Radikalita může být často limitována lokalizací tumoru. Rozsah

Tabulka 3. Klinické a léčebné aspekty hlavních typů nádorů CNS dětského věku**meduloblastom (WHO gr. 4):**

- 15–20 % všech nádorů CNS dětí, vyrůstá z mozečku, tvoří až 40 % všech infratentoriálních nádorů CNS dětí
- maligní nádor embryonální histologie
- vrchol výskytu kolem 4.–6. roku života
- možnost leptomeningeálního šíření (M+ onemocnění) u přibližně třetiny případů
- vzácně i extraneurální metastázy (< 2 % případů, postižení skeletu, kostní dřeně, jater, plic)
- standardní riziko (SR): dítě starší tří let po totální či „téměř“ totální resekci a bez metastatického postižení
- vysoké riziko (HR): pacient nesplňující všechna kritéria pro onemocnění standardního rizika
- 5leté bezpříznakové přežití (EFS): SR-meduloblastom 70–80 %, HR-meduloblastom: 30–60 %

ependymom (WHO gr. 2), anaplastický ependymom (WHO gr. 3):

- 5–10 % nádorů CNS dětí, třetí nejčastější primární nádor CNS dětí
- bimodální věková distribuce, 0–10 let, 20–40 let, > 50 % případů u dětí mladších 5 let
- výskyt převážně infratentoriální, u starších dětí supratentoriální, míšní nádory převažují u dospělých
- lokálně invazivní, možná subarachnoidální diseminace (7–12 %)
- chirurgická resekce a adjuvantní radioterapie představují standard léčebné péče
- 5leté celkové přežití 50–64 %, 5letý EFS 24–45 %
- při nekompletní resekci vždy zvažovat resekční výkon v druhé době (*second-look surgery*)
- probíhají studie zkoumající roli chemoterapie u primárně nekompletně odstraněných nádorů

low-grade astrocytomy (WHO gr. 1 a WHO gr. 2):

- 30–40 % primárních nádorů CNS u dětí; nejčastější jsou low-grade astrocytomy mozečku, tvoří 20–35 % všech nádorů zadní jámy dětí; supratentoriální nádory postihují především optické dráhy, hypothalamus, hemisféry; astrocytomy míchy tvoří méně než 5 % případů primárních nádorů CNS dětí, postižení optické dráhy nalézáme nejčastěji u dětí s NF-1
- chirurgická resekce je první metodou volby a 5leté celkové přežití je 95–100 % u kompletně resekovaných nádorů, u neresekovaných 75–90 %
- u inkompletně resekovaných asymptomatických nádorů je dítě obvykle pouze pečlivě sledováno a další léčebná intervence je indikována v čase klinické nebo rentgenologické progresse
- talamické či diencefalické nádory převažují u dětí pod 5 let věku, jsou povětšinou radikálně neresekovatelné a symptomatické, tyto děti mohou profitovat z chemoterapeutických režimů (vinkristin/karboplatina/temozolomid; vinblastin)
- radioterapie musí být velmi uvážlivě zvažována (rizika její pozdní toxicity, ev. i její přispění ke konverzi v *high-grade* nádor), mohou z ní profitovat starší, symptomatické děti s inoperabilními nádory v hlubokých strukturách CNS

high-grade astrocytomy (anaplastický astrocytom (WHO gr. 3), multiforní glioblastom (WHO gr. 4):

- 8–10 % primárních nádorů CNS dětí, prognóza obecně špatná
- histologický grade nádoru a rozsah resekce jsou prognostickými faktory
- maximální možná resekce a adjuvantní konkomitantní chemoradioterapie, následovaná blokovým podáním temozolomidu jsou aktuální léčebnou metodou, výsledky se neliší od historických kontrol
- jednoletý EFS je cca 35 %

gliomy mozkového kmene:

- 10–20 % intrakraniálních nádorů, nejčastěji mezi 5. a 8. rokem věku, často zcela inoperabilní
- difúzní pontinní gliomy reprezentují 80 % všech pediatrických tumorů mozkového kmene, inoperabilní, léčba se zahajuje na základě typického nálezu na MRI, medián přežití do progresse činí cca 6 měsíců, méně než 10 % dětí přežívá dva roky od diagnózy
- nedifúzní nádory mozkového kmene často *low-grade* (fokální nádory středního mozku, dorzální exofytické nádory pontu, cervikomedulární nádory) mají obecně prognózu lepší

kraniofaryngom:

- 6–9 % primárních nádorů CNS dětí
- bimodální věková distribuce, v dětství mezi 5–10 rokem, v dospělosti mezi 50.–65. rokem věku
- nádor vyrůstá v selární a supraselární oblasti
- histologicky benigní nádor, ale maligní svojí lokalizací a růstem (destrukce okolních struktur)
- terapie neurochirurgickou resekci, u inkompletně resekovaných následuje radioterapie
- neuroendokrinní poruchy u intraselárního postižení, oční poruchy u prechiasmatického postižení

resekce je definován neurochirurgem a po operační časné MRI. Ve velkých sériích pouze 1/3 dětí obdrží kompletní resekci, 1/3 resekci částečnou nebo subtotální, 1/3 je biopskována či diagnostikována pouze rentgenologicky (Viano, Herrera, Suarez, 2001). Velikost ponechaného reziduálního nádoru je hlavní relevantní faktor pro čas do progresse (*progression free survival*, PFS) a je determinována zejména příznivou či nepříznivou lokalizací. Radikálních resekci bývá dosaženo ve vysokém procentu případů u pilocytárních astrocytomů mozečku. Kompletní resekce není zpravidla možná u nádorů lokalizovaných v oblasti optického chiasmatu, hypothalamu a talamu a mozkového kmene. V současnosti je

akceptováno, že indikaci pro zahájení adjuvantní terapie představuje závažná neurologická, oftalmologická, endokrinologická symptomatologie podmíněná tumorem a nebo jeho prokázaná klinická a radiologická progresse v situaci, kdy radikální chirurgický zákrok není možný (Walker, 2003). Radioterapie (RT) pro LGG je dlouhodobě akceptována jako standardní léčba, avšak její optimální role nebyla dosud jasně definována. V malých sériích jsou sice ukazatele progresse horší pro sledovanou skupinu po operaci proti okamžité pooperační RT, ale celkové přežití v 5 a 10 letech se neliší. Současné studie fáze 3 tak indikují radioterapii u starších dětí (zpravidla až nad 10 let) s ponechaným reziduálním

tumorem a dokumentovanou progresí či při inoperabilní recidivě (Kortmann et al., 2003). Dnes se používá nejlépe konformní technika RT s cílem ochránit okolní zdravou tkáň. Optimální dávka a frakcionace je stanovena dle věku dítěte, lokalizace a velikosti tumoru s tendencí k nižší dávce u menších dětí. Pro starší děti nad 5 (nebo nověji 10 let) je za optimální považována dávka mezi 45–54 Gy a denní frakce 1,8 Gy na oblast mozku, dávka 50,5 Gy pro tumory v oblasti míchy (Šlampa, Petera, 2007; Kortmann et al., 2003). V indikovaných případech může být užita technika stereotaktické radioterapie formou „gama-nože“ nebo „X-nože“. Profylaktické ozáření celé kranio-spinální osy není indikováno. Komplikované je

také adekvátní posouzení léčebné odpovědi. Objemové zmenšení tumoru není v přímé korelaci se zlepšením symptomů. Radiologickou regresi lze popsat asi v 50 % případů. Časté jsou také opožděné odpovědi s latencí řady měsíců, ale pokračující i roky. Obtížné bývá někdy odlišení radioterapií navozených regresivních změn (tzv. pseudoprogrese) od skutečné progrese. Maximum regresivních změn lze většinou očekávat 9–12 měsíců po radioterapii. Hlavní indikací pro podání chemoterapie je snaha o oddálení radioterapie do vyššího věku dítěte s cílem redukovat její neurotoxicitu (Walker, 2003; Kaye, Walker, 2007). Tato strategie je akceptována u malých dětí (pod 5 nebo dokonce pod 10 let) a zejména pro děti s NF1. U starších dětí není podání chemoterapie v první linii léčby všeobecně akceptováno. Různé kombinace cytostatik ze studií nejčastěji obsahovaly vinkristin, carboplatinu, cyklofosamid, cisplatinu, etoposid (Walker, 2003; Kaye, Walker, 2007). Novějším preparátem s ověřovanou účinností u LGG je například temozolomid.

Celkově lze konstatovat, že pětileté přežití činí u kompletně resekovaných LGG 90–100 %, u nádorů neúplně odstraněných chirurgicky pak 75–90 %.

Závěr

Každé dítě po skončené léčbě nádoru CNS je třeba systematicky a periodicky sledovat jednak klinickým neurologickým vyšetřením a dále za použití adekvátních zobrazovacích metod (MR, eventuelně MRS a/nebo PET) k včasnému zachytu recidivy či progrese základního onemocnění, popřípadě sekundární malignity. S ohledem na významné riziko pozdních následků jsou vyléčené děti v dlouhodobé soustavné péči nejen dětského onkologa, neurochirurga a neurologa, ale také pediatra, oftalmologa, endokrinologa a psychologa. Předpokladem

pro kvalitní péči je soustředění dětských onkologických pacientů ve specializovaném centru, které disponuje kompletním diagnostickým a terapeutickým zázemím. Nezbytné je napojení pracoviště na evropské a severoamerické kooperativní skupiny dětské onkologie (SIOP, COG, UKCCSG apod.) a aktivní účast centra v mezinárodních studiích.

Literatura

1. Bouffett E, Tabori U, Huang A, Bartels U. Possibilities of new therapeutic strategies in brain tumors. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(4): 335–341.
2. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, Woo S, Wheeler G, Ahern V, Krasin MJ, Fouladi M, Broniscer A, Krance R, Hale GA, Stewart CF, Dauser R, Sanford RA, Fuller C, Lau C, Boyett JM, Wallace D, Gilbertson RJ. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 813–820.
3. Gupta N, Banerjee A, Hass-Kogan D. *Pediatric CNS tumors*. Berlin, Springer, 2004.
4. Kaye AH, Walker DG. Low grade astrocytomas: controversies in management. *J Clin Neurosci* 2000; 7: 475–483.
5. Kleihues P, Cavenee WK. *Pathology and genetics of tumors of the nervous system*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press 2000.
6. Kortmann RD, Timmermann B, Taylor RE, Scarzello G, Plasswilm L, Paulsen F, Jeremic B, Gnekow AK, Dieckmann K, Kay S, Bamberg M. Current and future strategies in radiotherapy of childhood low-grade glioma of the brain. Part I: Treatment modalities of radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 509–520.
7. Kozler P. Intrakraniální nádory, Galén 2007.
8. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97–109.
9. MacDonald TJ, Rood BR, Santi MR, Vezina G, Bingaman K, Cogen PH, Packer RJ. Advances in the diagnosis, molecular genetics, and treatment of pediatric embryonal CNS tumors. *Oncologist* 2003; 8: 174–186.
10. Mueller S, Chang S. Pediatric brain tumors: current treatment strategies and future therapeutic approaches. *Neurotherapeutics* 2009; 6(3): 570–586.
11. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, Bayer L, LaFond D, Donahue BR, Marymont MH, Muraszko K, Langston J, Spoto R. Phase III study of cranio-

spinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4202–4208.

12. Pavelka Z, Šterba J, Zitterbart K, Kepák T. Aktuální možnosti diagnostiky a léčby nádorů centrálního nervového systému u dětí. *Postgraduální medicína* 2004; 6: 636–642.

13. Pollack IF. Diagnostic and therapeutic stratification of childhood brain tumors: implications for translational research. *J Child Neurol* 2008; 23(10): 1179–1185.

14. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Graf N, Emser A, Pietsch T, Wolff JE, Kortmann RD, Kuehl J. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005; 352: 978–986.

15. Rutkowski S, von Bueren A, von Hoff K, Hartmann W, Shalaby T, Deinlein F, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Emser A, Bode U, Mittler U, Urban C, Benesch M, Kortmann RD, Schlegel PG, Kuehl J, Pietsch T, Grotzer M. Prognostic relevance of clinical and biological risk factors in childhood medulloblastoma: results of patients treated in the prospective multicenter trial HIT'91. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2651–2657.

16. Šterba J, Valík D, Mudry P, Kepák T, Pavelka Z, Bajciová V, Zitterbart K, Kadlecová V, Mazanek P. Combined bioidenti-fying and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children: single-center pilot study. *Onkologie* 2006; 29: 308–313.

17. Šterba J, Pavelka Z, Slampa P. Concomitant radiotherapy and metronomic temozolomide in pediatric high-risk brain tumors. *Neoplasma* 2002; 49: 117–120.

18. Schutz J, Kaatsch P. Epidemiology of pediatric tumors of the central nervous system. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2002; 2: 469–479.

19. Šlampa P, Petera J. *Radiační onkologie*, 2007: 457. 1. vydání.

20. Viano JC, Herrera EJ, Suarez JC. Cerebellar astrocytomas: a 24-year experience. *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 607–610.

21. Walker DA. Recent advances in optic nerve glioma with a focus on the young patient. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 657–664.

22. Walker DA, Perilongo G, Punt Jonathan AG, Tylor RE. *Brain and spinal tumors of childhood*. Arnold London, 2004.

Článek doručen redakci: 1. 9. 2010

Článek přijat k publikaci: 20. 12. 2010

MUDr. Zdeněk Pavelka

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno
Černopolská 9, 602 00 Brno
zpavelka@fnbrno.cz

