

NÁDORY CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU U DĚTÍ A MLADISTVÝCH

Markéta Churáčková

Klinika dětské hematologie a onkologie UK 2. LF a FN Motol, Praha

Nádory centrálního nervového systému u dětí a mladistvých jsou nejčastějším typem solidních nádorů u dětí. Prognóza pacientů s tímto typem onemocnění je i v současné době nepříznivá. Pokroky molekulární biologie a genetiky v posledních letech umožňují definovat další biologické znaky jednotlivých typů nádorů a identifikovat nové prognostické faktory, s cílem individualizace protinádorové léčby. Zapojením do nadnárodních odborných skupin a využitím nejnovějších léčebných modalit v rámci mezinárodně uznávaných léčebných protokolů můžeme zvýšit šanci pacientů na dlouhodobé přežívání.

Klíčová slova: nádor, centrální nervový systém, léčba, prognóza.

CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Brain tumors are the most prevalent types of pediatric solid cancer. The prognosis of the patients is still unfavorable. The progress in molecular biology and genetics in the last years designates additional biologic markers and prognostic factors and can facilitate individual treatment. With the collaboration in international expert groups and with using the new treatment modalities and international therapeutic protocols we can increase the chance for survival of patients.

Key words: tumor, central nervous system, treatment, prognosis.

Onkologie, 2008; 2(4): 234–238

Incidence

Nádory centrálního nervového systému (CNS) jsou nejčastějšími solidními nádory dětí (20%), u dospívajících představují přibližně 9–10% z celkového počtu nádorů, po maligních lymfomech a germinálních nádorech jsou třetím nejčastějším nádorovým onemocněním (7) (obrázek 1). Jejich incidence je přibližně 2,5:100 000 dětí. Chlapci jsou postiženi 1,3krát častěji než dívky. Popisuje se dvouvrcholový výskyt – 1. vrchol u dětí do 5 let a 2. vrchol nad 10 let věku.

V České republice diagnostikujeme přibližně 50–60 nových nádorů ročně, zhruba 10–15 dětí je ve věku 15 až 19 let. Ve FN v Motole jsme v letech 1997–2006 diagnostikovali mozkový nádor celkem u 421 dětí, z toho 73 pacientů bylo starších 15ti let. Nádory CNS jsou druhou nejčastější příčinou smrti dětí ve věku 1–15 let (po poraněních).

Etiologie

Jednoznačná příčina vzniku nádorů CNS není známa, existuje ovšem souvislost s některými endogenními i exogenními faktory (tabulka 1).

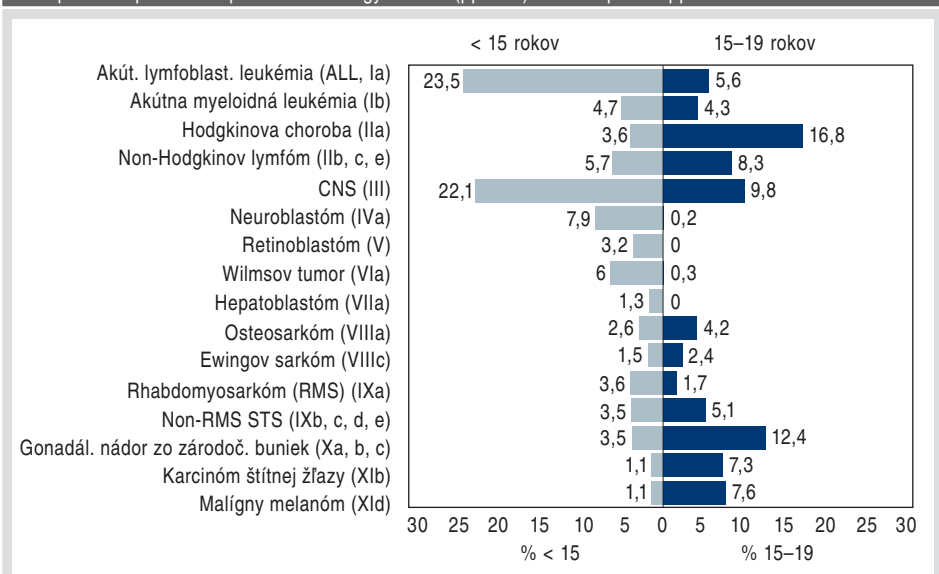
Lokalizace

Nádory CNS v dětském věku jsou na rozdíl od dospělých v 55% uloženy intratentoriálně, ve více jak 90% intrakraniálně a jen v 10% intraspinálně. U převážné většiny dětí jde o primární onemocnění CNS, jen vzácně se setkáváme s metastatickým postižením (leukémie, lymfom, pokročilé stavy jiných solidních nádorů).

Biologie a patologie

CNS je obzvláště zranitelné prostředí – označení „benigní“ a „maligní“, jakkoli absolutní pro nádory loka-

Obrázek 1. Incidence jednotlivých typů nádorových onemocnění u dětí a mladistvých. Převzato z Childhood Cancer: Incidence, survival and mortality, Malcolm A. Smith, Lynn A. Gloeckler Ries in P. A. Pizzo & D. G. Poplack (Eds.), Principles and practise of pediatric oncology 4th Ed. (pp. 752). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins



lizované v kterémkoli jiném systému, je jen relativní ve vztahu k CNS. Jde o značně heterologní skupinu nádorů – téměř polovina vychází z gliálních buněk, ostatní vznikají z mening, chorioidálních plexů, nervových pachev, krevních cév, z germinálních a primitivních embryonálních buněk (v důsledku jejich perzistence nebo chybné migrace). Neurony samy nemají signifikantní reprodukční schopnost, a proto jsou jen vzácně podkladem nádorové transformace (graf 1). Nádory mozku jsou stále klasifikovány podle buněčného původu a stupně malignity (anaplázie). Nejnovější, čtvrtá verze klasifikace nádorů CNS Světové zdravotnické organizace z roku 2007 (5) (tabulka 2) definuje nově některé svébytné jednotky a identifikuje nové podtypy stávající

cích typů nádorů. Nádory CNS u dětí jsou invazivní, expandují především lokálně, biologicky agresivnější typy (primitivní neuroektodermální nádor – PNET, meduloblastom aj.) mohou vytvářet implantační metastázy likvorovými cestami (10–30% pacientů s tímto typem nádoru má okultní nebo symptomatickou diseminaci nádoru v okamžiku stanovení diagnózy), hematogenní extrakraniální šíření (skelet, kostní dřeň, lymfatické uzliny, játra, plíce) je vzácné (5%).

Klinické projevy

Intrakraniálních expanzí

Projevy nádorů CNS závisí spíše na lokalizaci než na histologickém typu. Vznikají dvojím způsobem:

1. přímou infiltrací mozkových (míšních) struktury – fokální nebo stranově specifické neurologické poruchy způsobené dysfunkcí příslušného okrsku mozkové tkáně (hemiparézy, poruchy senzitivních a kognitivních funkcí, mozečkový syndrom, anosmie, obrny hlavových nervů, poruchy zraku, sluchu a polykání),
2. zvýšením intrakraniálního tlaku (ICH) nádorovou masou nebo mozkovým edémem (příznaky nitrolební hypertenze).

Sekundárními projevy mohou být endokrinní abnormality (poruchy růstu, pohlavního dozrávání, diabetes insipidus), křeče, záchvaty (varovným znamením je změna charakteru záchvatu, status epilepticus, vznik rezistence na antiepileptika nebo přidružení se ložiskových příznaků), změna kvality vědomí až kóma.

Mozeček má ovšem překvapivou toleranci ke kompresi a infiltraci – počáteční symptomatologie může být chudá. U kojenců a malých dětí jsou hlavními příznaky makrocefalie (způsobená rozestupem dosud neuzavřených lebečních švů při ICH), změny chování – apatie nebo naopak zvýšená dráždivost, neztížitelný pláč, zvracení, neprospívání (4).

Diagnostika nádorů mozku

Podezření na mozkový nádor lze často vyslovit už na základě anamnézy, fyzikálního a neurologického vyšetření a vyšetření očního pozadí. Diferenciálně diagnosticky je nutno pomýšlet na vrozené malformace, intracerebrální krvácení, pseudotumor cerebri, subdurální hematom, vaskulární léze, infekční procesy – absces, tuberkulózu a další. Definitivní diagnóza a rozsah onemocnění je ovšem výsledkem zobrazovacích a laboratorních metod:

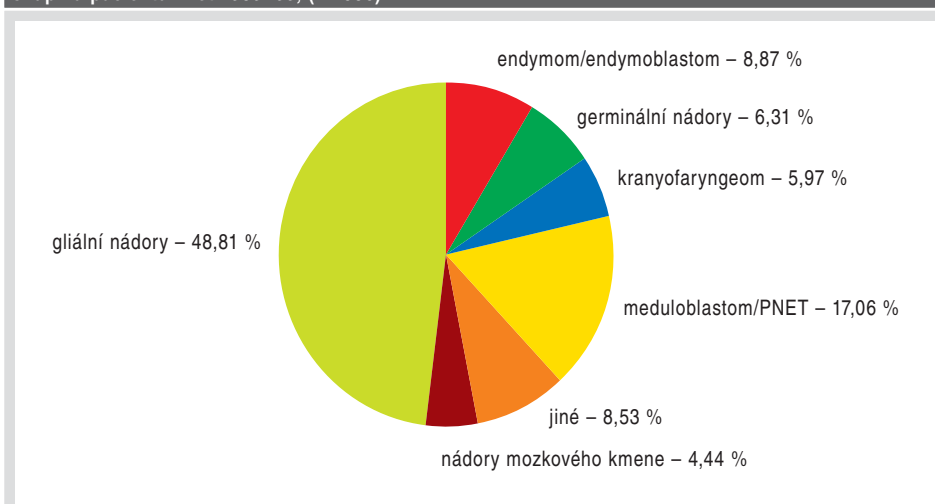
- nukleární magnetické rezonance (MRI mozku předoperační a časná pooperační, u všech pacientů s nádorem mozku ideálně před operací, pokud nezpůsobí odklad výkonu, i MRI páteřního kanálu k vyloučení generalizace),
- vyšetření mozkomíšního moku (MMM – cytologické, biochemické, mikrobiologické),
- stanovení nádorových markerů a hormonů v krvi a MMM (alfa-fetoproteinu, beta podjednotky choriového gonadotropinu a placentární alkalické fosfatázy),
- detailního vyšetření nádorové tkáně (histologie, imunohistochemie, elektronová mikroskopie, molekulární biologie, cytogenetika).

Z nových diagnostických možností je možné zmínit pozitronovou emisní tomografii (PET). Je jednou ze scintigrafických metod využívající radioaktivně značené glukózy (¹⁸FDG) k nespecifické detekci metabolické aktivity ve vyšetřo-

Tabulka 1. Možné rizikové faktory vzniku nádoru CNS u dětí a mladistvých

faktor	druh	typ nádoru
vrozené syndromy	syndrom nevoidního basocelulárního karcinomu (Gorlinův), Turcotův	meduloblastom, gliom
	syndrom Li-Fraumeniho	astrocytom, meduloblastom, PNET, nádor chorioidálního plexu
	neurofibromatóza typu 1 + 2	plexiformní neurofibrom, gliom, meningiom, schwannom
	tuberózní skleróza	gliom, ependymom
	syndrom von Hippelův-Lindauův	hemangioblastom mozečku, míchy, sítnice
chromozomální abnormality	monozómie 22	meningiom
ionizující záření		gliom, meningiom
vrozená/získaná imunosuprese	syndrom Wiskottův-Aldrichův, ataxia teleangiektasia, orgánová transplantace	
transplacentární přenos léků	barbituráty	
expozice org. sloučeninám	nitrosaminy, hydraziny, polycyklické uhlovodíky	

Graf 1. Přehled histologických typů nádorů u pacientů Kliniky dětské onkologie FN Motol (historická skupina pacientů z let 1989–99, (n = 586))



vané oblasti. Nenahradí ovšem MRI při primární diagnostice (důvodem je vysoká konzumpce glukózy v šedé hmotě, zhoršující kontrast), může napomoci odhadnout stupeň zralosti (grade) inoperabilních mozkových nádorů „studená“ nebo naopak „horká“ ložiska. Po léčbě lze využít PET k odlišení radionekrózy od recidivy nádoru (je-li po léčbě v ložisku přítomna i mírně zvýšená akumulace FDG proti okolí, je recidiva pravděpodobná – v opačném případě se pravděpodobnost recidivy snižuje, spolehlivě vyloučit ji ale nelze. Navíc je vyšetření limitováno nutnou spoluprací dítěte a radioaktivní zátěží (2, 10).

Prognostické faktory

K rozhodnutí o způsobu, typu a intenzitě protinádorové léčby lege artis je naprosto nezbytné stanovit míru rizika příslušného typu nádoru (jeden histopatologický typ nádoru může vykazovat odlišnou biologickou agresivitu) a základní prognostické faktory nádorového onemocnění:

1. základní demografické parametry:

- věk (za hraniční obvykle považujeme věk 2–3 roky v době diagnózy) (3, 1),
 - pohlaví (v literatuře se udává mírně vyšší přežívání u děvčat – 57 vs. 40 %).
2. s nádorem spojené faktory:
 - histopatologický typ nádoru,
 - rozsah nádoru, event. přítomnost metastáz,
 - radikalita operace (míra cytoredukce),
 - cytogenetické a molekulárně biologické znaky nádorové tkáně: amplifikace onkogenu c-myc (u PNETů a meduloblastomů je významným negativním prognostickým faktorem) (8), amplifikace onkogenu N-myc (u nádorů CNS vzácná, ale spojená s velmi špatnou prognózou), trk C, DNA analýza (aneuploidie je známkou horší prognózy stejně jako delece genu p53 (současně se zvýšenou expresí PDGF), +7, -9p, -10 u high grade gliomů, +7, -8, -22 (PNET), 1p-, 19q- (oligodendrogliomy), abnormality 22 (neurinomy, meningiomy, gliomy) a další, v současné době hledané a studované znaky.

Tabulka 2. Histopatologická klasifikace nádorů CNS (WHO 2007, zjednoduš.)

NÁDORY NEUROEPITELIÁLNÍ

astrocytární nádory	astrocytom pilocytický, pilomyxoidní, subependymální obrovskobuněčný, pleomorfní, difuzní, fibrilární, gemistocytický, protoplazmatický, anaplastický; glioblastom, obrovskobuněčný glioblastom gliosarkom, gliomatóza mozku
oligodendrogliální nádory	oligodendrogliom, anaplastický oligodendrogliom
oligoastrocytární nádory	oligoastrocytom, anaplastický oligoastrocytom
ependymální nádory	subependymom; myxopapilární ependymom; ependymom buněčný, papilární, z jasných buněk, tancytický, anaplastický
nádory chorioidálního plexu	papilom, atypický papilom, karcinom
ostatní neuroepiteliální nádory	astroblastom; chordoidní gliom třetí komory; angiocentrický gliom
nádory neuronální a smíšené neuronálně-gliální	dysplastický gangliocytom mozečku; desmoplastický infantilní astrocytom/gangliogliom; dysembryoplastický neuroepiteliální nádor; gangliocytom; angliogliom, anaplastický gangliogliom; neurocytom centrální, extraventrikulární; liponeurocytom mozečku; papilární glioneuronální nádor; glioneuronální nádor čtvrté komory s rozetami; paragangliom
nádory pineální oblasti	pineocytom; středně diferencovaný pineální parenchymální nádor; pineoblastom; papilární nádor pineální oblasti
embryonální nádory	meduloblastom desmoplastický/nodulární, s extenzivní nodularitou, anaplastický, velkobuněčný; CNS primitivní neuroektodermální nádor (PNET); CNS neuroblastom; CNS ganglioneuroblastom; meduloepteliom; ependymoblastom; atypický teratoidní/rabdoidní nádor (AT/RT)

NÁDORY HLAVOVÝCH A PARASPINÁLNÍCH NERVŮ

Schwannom (neurilem, neurinom) buněčný, plexiformní, melanotický; neurofibrom, plexiformní neurofibrom; perineuriom, maligní perineuriom; maligní nádor pochvy perif. nervu (MPNST) epiteloidní, melanotický, s mezenchymální nebo glandulární diferenciací

NÁDORY MENING

nádory z buněk mening	meningeom meningoteliální, fibrózní, smíšený, psamomatózní, angiomatózní, mikrocystický, sekretorický, bohatý na lymfoplazmocyty, metaplastický, chordoidní, z jasných buněk, atypický, papilární, rabdoidní, anaplastický
mezenchymální nádory	lipom, angiolipom, hibernom, liposarkom; solitární fibrózní nádor, fibrosarkom; maligní fibrózní histiocytom; leiomyom, leiomyosarkom; rabdomyom, rabdomyosarkom; chondrom, chondrosarkom; osteom, osteosarkom; osteochondrom; hemangiom; epiteloidní hemangioendoteliom; hemangiopericytom, anaplastický hemangiopericytom; angiosarkom; Kaposiho sarkom; Ewingův sarkom – PNET
primární melanocytické léze	difúzní melanocytóza; melanocytom; maligní melanom; meningeální melanomatóza
ostatní nádory ve vztahu k meningám	hemangioblastom

LYMFOMY A HEMATOPOETICKÉ NÁDORY

maligní lymfom; plazmocytom; granulocytický sarkom

NÁDORY ZE ZÁRODEČNÝCH BUNĚK

germinom; embryonální karcinom; nádor ze žloutkového vaku; choriokarcinom; teratom zralý, nezralý, s maligní transformací; smíšený germinální nádor

NÁDORY SELÁRNÍ OBLASTI

kraniofaryngeom adamantinomatózní, papilární; nádor z granulárních buněk; pituicytom; vřetenobuněčný onkocytom adenohypofýzy

Stupeň rizika onemocnění, míru nutné intenzity léčby a prognózu přežití u konkrétního pacienta stanovujeme tedy komplexně na základě kombinace všech výše uvedených skutečností: klinických, zobrazovacích, laboratorních – rutinních i molekulárně biologických – v současné době zatím prospektivně studovaných.

Terapie

Základem léčby nádorů CNS zůstává **chirurgická léčba**. Rozsah resekce je přímo úměrný prognóze (graf 2), cytoredukce sama o sobě může prodloužit přežití a/nebo zvýšit efekt následné léčby. Zásadním požadavkem je objektivní posouzení radikality operace (pooperační MRI – ideálně do 24, nejpozději do 72 hodin po operaci – tehdy ještě nejsou plně

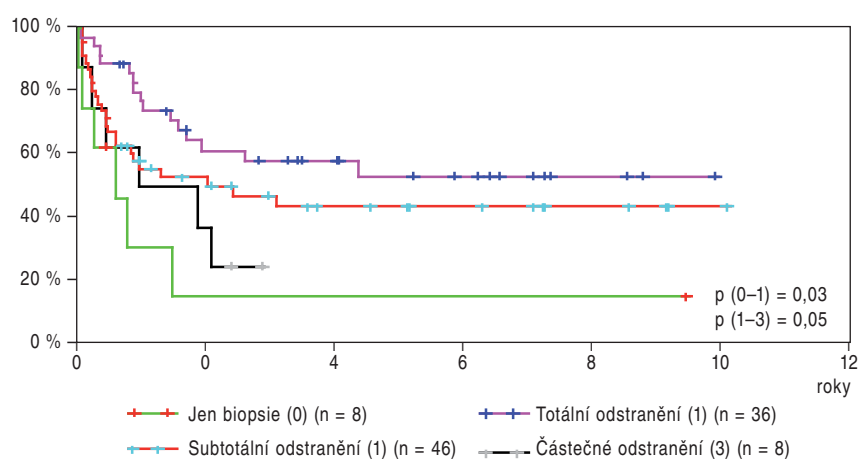
rozvinuty pooperační změny a lze odlišit reziduum nádoru). Cílem operace je nejen odstranění nádoru (s minimalizací rizika poškození přilehlých struktur zdravé mozkové tkáně), ale i úprava cirkulace MMM a s tím související zlepšení neurologických funkcí a navíc získání dostatečného množství nádorové tkáně k určení histopatologické diagnózy, k molekulárně biologickému a cytogenetickému vyšetření.

Radioterapie (RT) má prokázaný účinek na většinu nádorů CNS a nezastupitelnou úlohu v léčbě. Je indikována po stanovení diagnózy a/nebo po provedeném operačním výkonu. S ohledem na histologický typ nádoru a pokročilost onemocnění indikujeme lokální ozáření, nebo RT celé kraniospinální osy. Faktorem limitujícím dlouhodobý efekt je tumoricidní dávka, která často překračuje toleranci

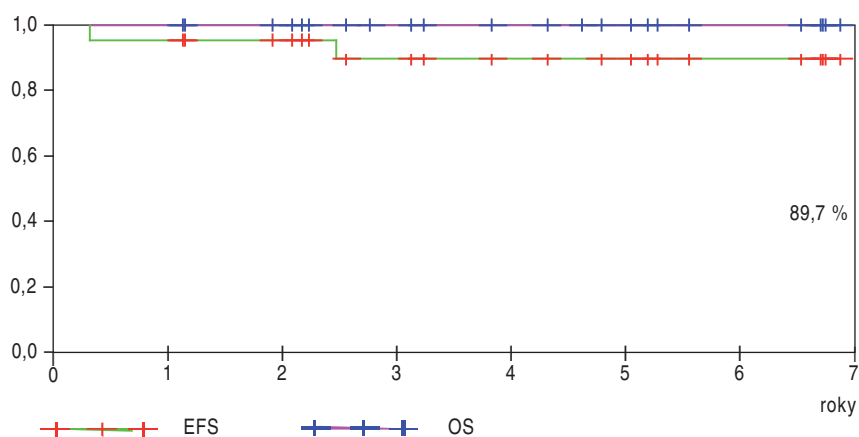
tkáně CNS k radiaci (40–60 Gy). Neurony nemají žádnou schopnost regenerace – jsou anatomicky značně radiorezistentní, ale funkčně značně senzitivní, navíc myelinizace CNS je dokončena až ve 2–3 letech věku dítěte – proto se snažíme ozáření dětí této věkové kategorie omezit. Moderní ozařovací techniky (konformní a 3D plánování, RT s modulovanou intenzitou – IMRT, na zahraničních pracovištích dostupná protonová RT) ale již dnes umožňují v přísně indikovaných situacích ozáření u dětí ve věku kolem 1 roku. Ozařovacích způsobů je u dětí s nádory CNS několik – konvenční (v jedné denní frakci), hyperfrakcionovaný (dvě frakce denně, což umožní zvýšit celkovou dávku o 25–30 % bez zvýšení rizika poškození okolní zdravé tkáně), intersticiální brachyterapie (stereotaktické umístění radiofarmaka J^{125} , Ir^{192} , Y^{90} nebo P^{32} do cystických lézí na dobu 3–6 dní), stereotaktická RT (velká externí dávka záření v jedné frakci velmi přesně zacílená na ložisko indukuje nekrózu nádoru – cílem není jeho odstranění, ale zastavení růstu a přeměna v jizevnatou tkáň s event. regresí objemu). Je-li dávka radiace (rozhodující je dávka/frakci, nikoli celková dávka) vyšší než tolerance mozkové tkáně, je CNS ohrožen řadou toxických účinků akutních i pozdních.

Chemoterapie (CHT) má v léčbě nádorů CNS omezenou roli. Z onkologického hlediska bychom předpokládali úspěch – jedná se o relativně malou nádorovou masu (lokalizovaný nádor, většinou bez metastáz). Tyto faktory jsou zastíněny unikátní stavbou CNS – hematoencefalická bariéra brání průniku chemoterapeutik do mozkové tkáně. Existuje jen málo látek schopných prostoupit neporušenou hematoencefalickou bariérou (nitrozoarea, hydroxyurea, diazoquinon). Průnik méně permeabilních cytostatik může být usnadněn intratekálním, intraarteriálním nebo intratumorálním podáním nebo aplikací prostřednictvím Omayy reservoiru. Zlepšené přežití pozorujeme po vysokodávkované chemoterapii u nádorů senzitivních již na konvenční dávky protinádorových léků (závislost dávka – účinek). Jednoznačný efekt je prokázán zejména u gliomů vysokého stupně malignity a embryonálních nádorů. Léčebná strategie pro embryonální nádory mozku používaná na našem pracovišti dělí pacienty do dvou rizikových skupin. Pacienty vysokého rizika jsou ti, u kterých potvrdíme neradikální odstranění nádoru (resp. reziduum > 1,5 cm² na pooperační MRI) a/nebo přítomnost metastáz a/nebo amplifikaci c-myc onkogenu. Tito pacienti jsou léčeni radioterapií kraniospinální osy a čtyřmi cykly submyeloablativní chemoterapie s podporou hematopoetických progenitorových buněk. Pacienty standardního rizika, tedy ty, kterým byl nádor odstraněn radikálně (> 95 %, resp. mají reziduum < 1,5 cm²), nemají meta-

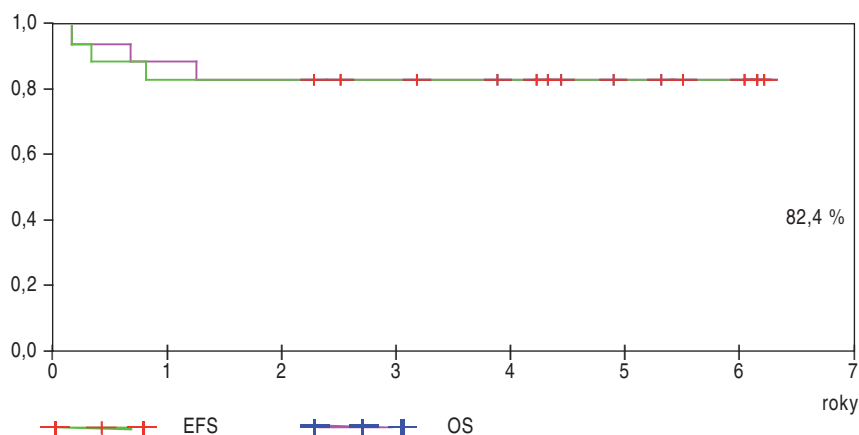
Graf 2. Přežití bez známek choroby (EFS, event free survival) pacientů s meduloblastomem/PNET podle radikality operace (n = 100), medián sledování = 4,1 r



Graf 3. Výsledky léčby – celkové přežití (OS, overall survival) a EFS embryonálních nádorů standardního rizika (odstranění > 95 % nádoru, resp. reziduum < 1,5 cm², nepřítomnost metastáz, neprokázána amplifikace c-myc onkogenu) protokolem CCG A 9961 na Klinice dětské hematologie a onkologie UK 2. LF a FN Motol (n = 23)



Graf 4. Výsledky léčby – celkové přežití (OS, overall survival) a přežití bez známek choroby (EFS, event free survival) embryonálních nádorů vysokého rizika (neradikální odstranění nádoru a/nebo přítomnost metastáz a/nebo prokázána amplifikace c-myc onkogenu) protokolem SJMB 3/97 na Klinice dětské hematologie a onkologie UK 2. LF a FN Motol (n = 17)



statický rozsev a u nichž neprokázeme amplifikaci c-myc onkogenu, léčíme radioterapií kraniospinální osy a osmi cykly standardně dávkované chemoterapie (9) (graf 3, 4).

V poslední době se do rutinní léčebné praxe dostávají jednak nové nebo modifikované preparáty (např. temozolomide – širokospektrá alkylační látka, která metylací poškozuje DNA a následně indukuje apoptózu, s dobrou snášenlivostí, nízkou toxicitou a možností ambulantního podávání, dále paklitaxel, liposomální doxorubicin, talidomid a další), a v klinických studiích se objevují i nové klinické postupy:

- antiangiogenní terapie (inhibice např. angiogenních a endoteliálních růstových faktorů, metaloproteáz – enzymů s degračním účinkem na bazální membránu),
- genová terapie (zablokování onkogenů, vložení supresorových genů, transdukce virovým vektorem obsahujícím gen pro thymidinkinázu viru herpes simplex lze dosáhnout zvýšení senzitivity nádorových buněk např. ke gancykloviru),
- imunoterapie – indukce apoptózy (monoklonální protilátky, nádorové vakcíny), imunizace frakcemi buněčné stěny BCG, intratumorózní a intratekální podání β interferonu, intratumorózní depozice autologních, lymfocyty aktivovaných zabíječů (LAK buněk),
- bioterapie – indukce diferenciace (retinoidy),
- inhibice migrace nádorových buněk (inhibice extracelulární enzymatické aktivity),
- modulace lékové rezistence (antagonisté P-glykoproteinu).

Vzhledem ke stále stoupajícímu počtu dlouhodobě přežívajících pacientů s nádorem CNS a vzhledem k typu a intenzitě protinádorové léčby je neodmyslitelnou a nezastupitelnou součástí péče komplexní **podpůrná léčba**:

1. úprava nitrolební hypertenze – kortikosteroidy, manitol, diuretika způsobí okamžitě a dramatické zlepšení klinického stavu a neurologických funkcí, jsou používány pre- a perioperačně a mají i paliativní funkci u pacientů s progresí nádoru CNS, u kterých mohou alespoň dočasně maximalizovat reziduální neurologické funkce,
2. řešení obstrukce mokových cest – u 25–33 % pacientů je indikováno zavedení zkratu (ventrikulo-peritoneálního, ventrikulo-atriálního) nebo endoskopická interventrikulostomie,
3. hormonální substituce,
4. antiepileptická medikace – preventivní, nebo u již existující sekundární epilepsie,
5. rehabilitace a resocializace nemocných,
6. neuropsychologická péče – diagnostika, sledování a pokud je třeba, tak intervence jak během léčby, tak po jejím ukončení a po dobu dlouho-

dobé dispenzarizace – v indikovaných situacích je doporučen individuální vzdělávací a výchovný postup, asistenti ke zvládnutí školní docházky, předání do psychologické péče v místě bydliště apod.

Pozdní následky protinádorové léčby

Mohou vzniknout po operaci, ozáření i chemoterapii, postižují všechny tkáně a orgány v těle a objevují se po různě dlouhé době od ukončení léčby. To je jeden z mnoha důvodů, pro které musí být každý z nádorového onemocnění v dětství vyléčený pacient trvale (doživotně) sledován. Jejich vznik ovlivňuje obecně věk dítěte v době léčby, druh, lokalizace a rozsah nádoru, způsob a intenzita léčby, ale také reaktivita každého jedince. Nové technické postupy v **neurochirurgii** (ultrazvukový aspirátor – CUSA, endoskopické techniky, neuro-navigace, peroperační monitoring a další) zvyšují šanci na radikální odstranění nádoru s minimální morbiditou.

Podstatně více je dítě ohroženo **radioterapií**. Ozáření mozku (rozhodující je dávka/frakce, věk dítěte v době ozáření a jeho rozsah) přináší v horizontu měsíců postiradiační syndrom (somnolence, změny chování, citová labilita, pokles intelektuální výkonnosti, poruchy soustředění, učení, paměti, jemné motoriky a zraku, panhypopituitarismus, letargie, anorexie), téměř u 75 % pacientů endokrinopatie (trvalý nedostatek luteinizačního hormonu, prolaktinu, adrenokortikotropního hormonu a růstového hormonu – u 70 % dětí je výsledná výška < 10. percentilem). Po měsících až letech se mohou manifestovat myelopatie včetně deformit páteře, syndrom Moyamoya (vaskulopatie povodí *a. carotis interna*) a po letech od RT radiační nekróza (postihuje 0,1–1 % pacientů léčených dávkami 50–60 Gy, je způsobena přímou toxicitou záření na mikrovaskularizaci mozkové tkáně). Asi nejzávažnějším pozdním následkem, objevujícím se roky po RT asi u 3 % pacientů je zářením indukovaná onkogeneze (meningeomy, sarkomy, gliomy) (6).

Naproti tomu **chemoterapie** může být následována projevy orgánové toxicity (pneumo-, kardio-,

nefro-, hepato-, ototoxicitou) a zejména polyneuropatií. Poškozena však může být chronicky i krvetvorba a imunita léčeného dítěte.

Intraspinální nádory

Představují asi 10 % všech nádorů CNS u dětí. Projevují se neurologickými příznaky v závislosti na segmentální lokalizaci nádoru, poruchami senzorické, motorické i autonomní inervace, radikulopatiemi, příznaky míšní komprese nebo hydrocefalu, sy ICH, tortikolis, symetrickými bolestmi a atrofií zádočných svalů, skoliózou. Základem diagnostiky je anamnéza, pečlivé neurologické vyšetření a MRI. Histologicky se jedná o astrocytomy, ependymomy, meningeomy a benigní schwannomy, hemangiomy, epidermoidy, dermoidy, teratomy, lipomy, neuroenterické cysty. Léčbou je chirurgické odstranění z laminektomie, v indikovaných případech doplněné radio-terapií. Prognóza je závislá na neurologickém stavu pacienta v době stanovení diagnózy – pooperačně může dojít k přechodnému zhoršení neurologického nálezu – rehabilitace a fyzioterapie je nedílnou součástí pooperační péče, postižení se upravuje během několika měsíců po operaci.

Závěr

Nádorová onemocnění centrálního nervového systému jsou onemocněními závažnými, mnohdy bezprostředně ohrožujícími život dítěte. Jsou nicméně

léčitelná a v řadě případů vyléčitelná. V průběhu posledních let se díky dalšímu zdokonalení komplexní péče o děti nemocné nádory (zlepšení chirurgických technik, pokrok v poznání biologických vlastností jednotlivých typů nádorů, používání mezinárodně stanovených léčebných protokolů) daří individualizovat protinádorovou léčbu, a tím zvyšovat šanci dětských pacientů nejen na dlouhodobé přežití. Součástí komplexní péče musí být i prevence, včasné rozpoznání a léčba pozdních komplikací s cílem dosažení co možná nejlepší kvality života dlouhodobě přežívajících dětí. Takovou péči je ovšem možné zajistit jen v podmínkách centra dětské onkologie zapojeného do spolupráce s mezinárodními skupinami (SIOP – Société Internationale Oncologie Pediatric, COG – Children's Oncology Group a pod.) a v úzké spolupráci se specialisty ostatních pediatrických oborů.

Podpořeno výzkumným záměrem MZO 00064203.

MUDr. Markéta Churáčková

Klinika dětské hematologie a onkologie UK 2. LF
a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06, Praha 5-Motol
e-mail: marketa.chanova@fnmotol.cz

Literatura

1. Albright AL a kol. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: A report from the Children's Cancer Group, Neurosurgery, sv. 38, 1996; 265 s.
2. Bělohávek O, Janůšková M, Šimonová K, Kantorová I. Atlas of positron emission tomography. Praha 2003.
3. Hughes EN a kol. Medulloblastoma at the Joint Center for Radiation Therapy between 1968 and 1984, Cancer, sv. 61 s. 1992, 1988.
4. Koutecký J a spol. Nádorová onemocnění dětí a mladistvých. Praha: Karolinum 1997.
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. Acta Neuropathologica 2007; 114: 97–109.
6. Morris EB, Gajjar A, Okuma JO, et al. Survival and late mortality in long-term survivors of pediatric CNS tumors. Journal of Clinical Oncology 2007; 25(12): 1532–1538.
7. Pizzo PA & Poplack DG (Eds.). Principles and practice of pediatric oncology 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Scheurien, Schwabe, Joos, Mollenhauer, Sorensen, Kuhl: Molecular Analysis of Childhood Primitive Neuroectodermal Tumors Defines Markers Associated With Poor Outcome. J. Clin. Oncol. 1998; 16: 2478–2485.
9. Strother D, Ashley D, Kellie SJ, et al. Feasibility of Four Consecutive High-Dose Chemotherapy Cycles With Stem-Cell Rescue for Patients With Newly Diagnosed Medulloblastoma or Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor After Craniospinal Radiotherapy: Results of a Collaborative Study. Journal of Clinical Oncology 2001; 19(10): 2696–2704.
10. Van der Hiel B, Pauwels EKJ, Stokkel MP M. Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. J Cancer Res Clin Oncol 2001; 127: 269–277.