

Pregledni članek / Review article

TUMORJI OSREDNJEGA ŽIVČEVJA PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMOURS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

L. Kitanovski, B. Faganel Kotnik

*Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni
klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

Tumorji osrednjega živčevja so najpogostejša oblika solidnih tumorjev pri otrocih in mladostnikih. Mednje prištevamo možganske tumorje in tumorje hrbtenjače. Njihova skupna značilnost je, da zrastejo znotraj osrednjega živčevja, sicer pa gre za spekter različnih bolezni z različnim biološkim potekom ter načinom in izidom zdravljenja.

Tumorji osrednjega živčevja so pri otrocih najpogostejši vzrok smrti zaradi rakave bolezni. Pri preživelih so pozne posledice bolezni in zdravljenja najpogostejše in najtežje, zato je dolgoročna multidisciplinarna obravnava otrok nujna tudi po zaključenem zdravljenju. Posledice zdravljenja so zlasti izrazite pri majhnih otrocih s tumorji osrednjega živčevja, ki se sicer najpogosteje pojavljajo prav v starosti do štirih let.

V preglednem prispevku opisujemo klinično pot obravnave otrok s tumorji osrednjega živčevja, najpogostejše vrste tumorjev osrednjega živčevja pri otrocih ter načine in izid zdravljenja.

Ključne besede: osrednji živčni sistem, tumorji, otrok, mladostnik.

ABSTRACT

Central nervous system (CNS) tumours are the most common solid tumours in children and adolescents. CNS tumours consist of brain tumours and spinal cord tumours. They all grow in the CNS, but otherwise, they are different diseases, with different biological courses, treatment approaches and prognoses.

CNS tumours are the leading cause of death among the children with cancer. In survivors, the late sequelae of the disease and treatment are the most common and the most severe, therefore a multidisciplinary approach to the management of long-term survivors is essential. The late effects of the treatment are particu-

larly pronounced in young children with CNS tumours, in whom they most often appear.

The clinical pathway for the management of children with CNS tumours, the most common types of CNS tumours, treatment modalities and prognosis are described in the present article.

Key words: central nervous system, tumours, child, adolescent.

UVOD

Tumorji osrednjega živčnega sistema (OŽS) so najpogostejša oblika solidnih tumorjev pri otrocih in mladostnikih ter najpogostejši vzrok smrti zaradi rakave bolezni. Pogostost pojavljanja je 25–40 obolelih otrok/milijon otrok letno. Nekoliko pogostejši so pri dečkih. Najpogosteje se pojavljajo v starosti do štirih let (1).

Obravnava tumorjev OŽS je v zadnjih desetletjih močno napredovala, začeni s široko uveljavitvijo in uporabo modernih slikovnih tehnik ter z razvojem nevrokirurških tehnik. Razvoj nevropatologije je od diagnosticiranja, ki temelji na morfologiji, preko uporabe imunohistokemijskih metod napredoval vse do molekularnogenetskih in citogenetskih tehnik. Rezultat omenjenega je prepoznavanje vse večjega števila podvrst tumorjev. Zadnjo klasifikacijo WHO (angl. *World Health Organization*) so objavili leta 2016 (2).

Začele so se uveljavljati nove adjuvantne oblike zdravljenja, od novodobnih tehnik obsevanja do zdravljenja z intenzivno, tudi visokoodmerčno kemoterapijo z avtologno presaditvijo perifernih krvotvornih matičnih celic, in v zadnjem času tudi poskusi umestitve številnih oblik tarčnega zdravljenja in imunoterapije v obliki t. i. vakcin.

Pediatrična nevroonkologija je postala subspecialnost znotraj pediatrične onkologije. Večji poudarek namenja poznim posledicam oz. kakovosti preživetja otrok, kar vpliva na izbiro zdravljenja ob upoštevanju narave tumorja in otrokove starosti. Vzpostavilo se je tesno sodelovanje nacionalnih in mednarodnih delovnih skupin (angl. *International Society of Paediatric Oncology*, SIOP; Children's

Oncology Group, COG), kar je bistveno prispevalo k napredku obravnave.

Tumorje OŽS glede na mesto pojavljanja razdelimo na:

- supratentorialne tumorje;
- infratentorialne tumorje oz. tumorje v zadnji kotanji;
- tumorje, ki vzniknejo v hrbteničnem kanalu.

Medtem ko so pri otrocih infratentorialni tumorji vsaj tako pogosti kot supratentorialni, so pri odraslih pogostejši supratentorialni tumorji. Pri otrocih so najpogostejši gliomi nizkega gradusa, med malignimi pa meduloblastom. Pri odraslih so najpogostejši gliomi visokega gradusa (glioblastom) (1).

Primarni tumorji OŽS se zelo redko razširijo zunaj struktur OŽS. V OŽS lahko vzniknejo tudi neoplazme, ki se sicer pretežno pojavljajo zunaj OŽS. Včasih se lahko v OŽS razširijo maligne bolezni, ki vzniknejo zunaj OŽS (zasevki), ali rakavi tumorji, ki sicer vzniknejo v bližnjih strukturah, a se z neposredno rastjo razširijo v prostor OŽS (npr. rabdomiosarkom, Ewingov sarkom, nevroblastom itd.). Včasih se tumorji OŽS pojavijo po zdravljenju maligne bolezni v preteklosti – govorimo o sekundarnih tumorjih OŽS.

Napoved izida bolezni je najslabša pri otrocih s tumorji OŽS, posledice zdravljenja pa najbolj neugodne pri dojenčkih in majhnih otrocih. Številni utrpijo pomembne dolgoročne posledice, ki se kažejo z motorično-senzornimi motnjami, epilepsijo, motnjami govora, okvaro sluha in upadom intelektualnih funkcij. Zato ti otroci potrebujejo dolgoročno

spremljanje in pomoč pri šolanju oziroma izobraževanju ter pri delovanju v vsakdanjem življenju.

KLINIČNA SLIKA

Simptomi in znaki bolezni so odvisni od umeščeno-
sti tumorja, hitrosti rasti tumorja in vrste tumorja ter
otrokove starosti. Pojavljajo se lahko:

- znaki povišanega znotrajlobanjskega tlaka;
- povečan obseg glave (pri majhnih otrocih);
- tortikolis pri tumorjih v zadnji možganski ko-
tanji;
- bolečine v predelu hrbtenice pri tumorjih hrb-
tenjače;
- žariščni nevrološki izpadi;
- epilepsija;
- oftalmološke manifestacije;
- nevroendokrine motnje, motnje rasti in pre-
hranske motnje;
- vedenjske motnje in motnje v razvoju;
- kožne manifestacije fakomatoz.

Tumorji OŽS se lahko pojavljajo v povezavi z ne-
katerimi dednimi stanji, kot so fakomatoze (nevro-
fibromatoza tipa 1 (NF-1) in nevrofibromatoza tipa
2 (NF-2), tuberozna skleroza), Gorlinov sindrom
(multipli bazocelularni in drugi karcinomi), Turco-
tov sindrom (angl. *brain-tumor polyposis syndrome*
(podedovana intestinalna polipoza, tumorji OŽS),
Li-Fraumenijev sindrom (karcinom dojke, sarkomi,
tumorji OŽS), Taybi-Rubinsteinov sindrom, Lin-
dauov sindrom, Bloomov sindrom in Downov sin-
drom (germinativni tumorji) (1).

Verjetnost tumorja OŽS je večja pri otrocih s starši
ali sorojenci, ki so imeli tumor OŽS, pri družinski
obremenjenosti z levkemijo ali s sarkomi in po ob-
sevanju glave (sekundarni tumor OŽS) (1).

DIAGNOSTICIRANJE

Potrebna sta natančna anamneza in klinični pregled,
vključno z dobrim nevrološkim in okulističnim

pregledom ter včasih endokrinološko obravnavo.
Opravimo slikovno diagnosticiranje (MRI glave
in/ali spinalnega kanala, MRI spektroskopijo itd.)
in pregled likvorja na prisotnost malignih celic.
Ob sumu na tumor zarodnih celic določimo raven
tumorskih označevalcev v likvorju in krvi. Tumor
natančno opredelimo s patohistološkim pregledom
tkiva, ki ga opravimo po odstranitvi tumorja. Če
tumorja ni mogoče odstraniti, opravimo biopsijo
(odprto ali stereotaktično). Le izjemoma (npr. pri ti-
pično rastočih gliomih vidne poti pri bolnikih z NF
1 ali tipično rastočih difuznih tumorjih ponsa) lahko
od biopsije in patohistološkega pregleda odstopimo.

Da bi lahko ustrezno načrtovali pooperativno zdra-
vljenje, moramo vedeti, ali se je tumor razširil zno-
traj (ali celo zunaj) OŽS in v kakšnem obsegu ter ali
smo ga z operativnim posegom v celoti odstranili.
Zato poleg MRI glave pred vbrizganjem kontra-
stnega sredstva (KS) in po njem opravimo še MRI
spinalnega kanala in pregled likvorja na maligne
celice. MRI spinalnega kanala opravimo pred ope-
racijo, zlasti pri infratentorialnih tumorjih. Za oceno
pooperativnega ostanka opravimo MRI glave (ali
spinalnega kanala) pred vbrizganjem KS 24–48 ur
po posegu ali po njem, najpozneje v 72 urah. Po-
zneje pooperativno lahko namreč nastale reaktivne
spremembe onemogočajo oceno prisotnosti poope-
rativnega ostanka tumorja.

ZDRAVLJENJE

Izbira zdravljenja je odvisna od mesta in načina ra-
sti tumorja ter s tem povezane možnosti operativne
odstranitve, od vrste in razširjenosti tumorja in od
otrokove starosti. Pri nekaterih tumorjih zadošča
operativno zdravljenje (npr. gliom nizkega gradu-
sa, kraniofaringeom, zreli teratom), pri malignih
tumorjih pa operaciji vedno sledita obsevanje in/
ali kemoterapija. Te oblike zdravljenja včasih upo-
rabimo tudi pri benignih tumorjih, ki jih ni mogoče
operativno odstraniti, a zaradi rasti ogrožajo bolni-
kovo življenje oz. pomembno življenjsko oziroma
nevrološko funkcijo.

Z operacijo kirurg skuša odstraniti čim več tumorja. Včasih zaradi umeščeniosti tumorja ni mogoče odstraniti ali pa bi odstranitev povzročila nesprejemljivo nevrološko okvaro.

Tumor lahko obsevamo le lokalno (ležišče tumorja z varnostnim robom) ali pa obsevamo celotno glavo (ali celoten ventrikularni sistem, npr. pri germi-nomih) ali celo celotno kraniospinalno os. Kakšno obsevanje (velikost obsevalnega polja, vrsto žarkov, odmerek, način frakcioniranja) bomo izbrali, je odvisno od vrste tumorja, stopnje razširjenosti tumorja in otrokove starosti. Lahko se odločimo za stereotaktično obsevanje. Pri majhnih otrocih se za obsevanje odločimo redkeje. Včasih se v izogib poznih posledic zdravljenja ali vsaj njihovega zmanjšanja odločimo za obsevanje s protoni.

Pri zdravljenju s kemoterapijo uporabljamo sistemsko kemoterapijo. Izbiramo tiste kemoterapevtike, ki dobro prehajajo krvno-možgansko pregrado (tj. so topni v maščobah ali v visokih odmerkih) in za katere vemo, da so učinkoviti. Kemoterapevtike lahko dajemo tudi neposredno v prostor znotraj OŽS, bodisi z intratekalnim vbrizgavanjem ali z neposrednim vbrizgavanjem v ventrikularni prostor (preko t. i. Ommayevega rezervoarja).

Nepogrešljiv sestavni del celostnega zdravljenja so podporno zdravljenje z zdravili, psihosocialna podpora ter fizikalna in nevrokognitivna rehabilitacija.

NAPOVED IZIDA BOLEZNI

Napoved izida bolezni je odvisna od vrste tumorja in njegove razširjenosti, največkrat tudi od radikalnosti operativnega posega in otrokove starosti.

KLASIFIKACIJA TUMORJEV OŽS

Tumorje OŽS razvrščamo po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (angl. *World Health Orga-*

nisation, WHO), ki temelji pretežno na morfoloških in imunohistokemijskih pravilih ob občasni uporabi molekularnogenetskih in citogenetskih metod (2).

Po klasifikaciji WHO tumorji OŽS sodijo v eno naslednjih skupin:

- difuzni astrocitni in oligodendroglialni tumorji;
- drugi astrocitni tumorji;
- ependimalni tumorji (mikropapilarni ependimom, subependimom, ependimom, ependimom, pozitiven na fuzijo RELA, anaplastični ependimom);
- drugi gliomi;
- tumorji horoidnega pleteža (papilom, atipični papilom, karcinom);
- nevronalni in mešani nevronalno/glialni tumorji;
- tumorji pinealne regije;
- embrionalni tumorji:
 - meduloblastom, genetsko opredeljen:
 - meduloblastom, WNT aktiviran;
 - meduloblastom, SHH aktiviran in TP53 mutiran;
 - meduloblastom, SHH aktiviran in TP53 nemutiran;
 - meduloblastom, non WNT / non SHH; > skupina 3;
 - meduloblastom, non WNT / non SHH; > skupina 4;
 - meduloblastom, histološko opredeljen:
 - klasični;
 - dezmodoplastični/nodularni;
 - meduloblastom z ekstenzivno nodularnostjo (MBEN);
 - meduloblastom, velikocelični/anaplastični;
 - meduloblastom, NOS (neopredeljen);
 - embrionalni tumorji z večplastnimi rozetami;
 - meduloepiteliom;
 - CNS nevroblastom;
 - CNS ganglionevroblastom;
 - embrionalni tumor, NOS (neopredeljen);
 - atipični teratoidni rabdoidni tumor (ATRT);

- CNS embrionalni tumor z rabdoidnimi značilnostmi;
- tumorji možganskih in paraspinalnih živcev;
- meningeomi;
- mezenhimalni, nemeningotelialni;
- melanocitni tumorji;
- limfomi;
- histiocitni tumorji;
- tumorji zarodnih celic;
- tumorji selarne regije;
- metastatski tumorji.

Embrionalne neoplazme predstavljajo četrtno vseh tumorjev OŽS. Mednje uvrščamo več entitet, najpogostejši je meduloblastom.

Meduloblastom (MB) je najpogostejši v starosti 1–4 let, nato pa se pojavnost zmanjšuje in je po 10. letu starosti manjša za polovico. MB zraste v malih možganih, najpogosteje v vermisu (3). Patohistološko poznamo več podtipov: **klasični, dezplastični/nodularni MB, MB z ekstenzivno nodularnostjo (ENMB) in velikocelični/anaplastični MB**. Z imunohistokemijskimi, citogenetskimi in/ali molekularnogenetskimi metodami ga lahko genetsko opredelimo in razvrstimo v več skupin: **SHH aktiviran, TP53 mutiran; SHH aktiviran, TP53 divji tip in non WNT/non SHH meduloblastom**, ki ga s sofisticiranim diagnosticiranjem, ki vključuje analizo metilacijskih vzorcev, uvrstimo v skupino 3 ali skupino 4. Ta klasifikacija je pomembna, saj z njo lahko bolje opredelimo skupino tveganja za izid bolezni in je zato boljše izhodišče za oblikovanje tveganju prilagojenega zdravljenja. Trenutno potekajo raziskave, pri katerih je zdravljenje prilagojeno molekularnim podtipom MB (npr. MB WNT aktiviran).

MB pogosto zaseva znotraj OŽS, v meninge in likvor. Je visoko malignen kemosenzitiven in radiosenzitiven tumor, ki ga ni mogoče pozdraviti le z operacijo. Standardno pooperativno zdravljenje je kraniospinalno obsevanje, ki mu sledi kemoterapija. Preživetje je približno 80 % (4). Uspešnost zdravljenja bolnikov z visokotveganim MB (metastatski

MB, pooperativni ostanek > 1,5 cm²), zlasti metastatskega, je še vedno nezadovoljivo in je večinoma < 50 % (5).

Posebno problematično je zdravljenje majhnih otrok z MB, pri katerih je zdravljenje manj uspešno, dodatna težava pa so resne pozne nevrokognitivne posledice zaradi obsevanja v zgodnjem otroštvu. Zato kolaborativne skupine za odložitev ali v izogib obsevanju v zgodnjem otroštvu uporabljajo zdravljenje z intenzivno kemoterapijo. Pri prognostično neugodnih skupinah se je opustitev obsevanja izkazala kot zelo tvegana.

Atipični teratoidni rabdoidni tumor (ATRT) je redek in visoko malignen tumor, ki zraste pretežno pri otrocih do 3. leta starosti. V nastanek je vpleten tumorsupresorski gen hSNF5/INI1 (6). Določen delež otrok ima v zarodnih celicah mutacijo INI1, ki se prenese avtosomno dominantno z nepopolno penetranco. ATRT je hitro rastoč tumor, ki pogosto zaseva znotraj OŽS in ima slabo napoved izida, zato zahteva agresivno multimodalno zdravljenje.

Glialne neoplazme so najpogostejše neoplazme OŽS. Po novi klasifikaciji WHO razvrstimo gliome v **difuzne astrocitne in oligodendroglialne tumorje (z mutacijo IDH ali brez mutacije IDH), druge astrocitne tumorje** (najpogostejši je pilocitni astrocitom), **ependimalne tumorje in druge redkejšje oblike gliomov**. V prvo skupino difuznih astrocitnih in oligodendroglijalnih tumorjev med drugim uvrščamo gliome visokega gradusa središčne črte s histonsko mutacijo H3 K27M, ki imajo izjemno slabo napoved izida.

Astrocitomi predstavljajo polovico tumorjev OŽS pri otrocih, njihova pojavnost v otroštvu pa je stalna. Približno polovica zraste supratentorialno (1). Astrocitne in oligodendroglialne tumorje razvrstimo v gliome nizkega gradusa (tumorji gradusa I in tumorji gradusa II, npr. pilocitni astrocitom (gradus I), difuzni astrocitom (gradus II), pilomiksoidni astrocitom in nekateri drugi). Astrocitome gradusa III (anaplastični astrocitom) in gradusa IV (gliobla-

stoma multiforme) ter oligodendrogliome gradusa III (anaplastični oligodendrogliom) uvrščamo med gliome visokega gradusa.

Gliomi nizkega gradusa (angl. *low grade glioma*, LGG) predstavljajo tretjino primarnih tumorjev OŽS. Pojavljajo se lahko v povezavi z določenimi dednimi boleznimi, kot so NF-1, tuberozna skleroza in Li-Fraumenijev sindrom. Najpogostejši je pilocitni astrocitom, ki največkrat vznikne v malih možganih pa tudi v optični poti, hipotalamusu, možganskem deblu ali središčnih strukturah v globlinski polobel velikih možganov (bazalnih ganglijih). Redko se razširi znotraj OŽS.

Zdravljenje izbire je kirurška odstranitev. Dodatno zdravljenje pri popolno odstranjenem LGG ni potrebno, dolgoročno preživetje pa je približno 90 % (7). Številne LGG zaradi njihove umeščenosti ni mogoče dobro odstraniti. Spontana involucija je redka in mogoča le pri bolnikih z NF-1. Čeprav se je obsevanje pri neoperabilnih tumorjih uveljavilo kot standardno zdravljenje, je optimalna izbira zdravljenja še vedno vprašljiva, vpliv obsevanja na preživetje otrok z LGG pa precej negotov (8, 9).

Da bi se izognili obsevanju majhnih otrok, se je v zdravljenju LGG uveljavila kemoterapija, ki jo čedalje pogosteje uporabljamo tudi pri večjih otrocih. S kemoterapijo lahko kratkoročno spremljamo rast tumorja, medtem ko dolgoročnega vpliv na rast ne poznamo.

LGG je pravzaprav kronična bolezen z izraženimi poznimi učinki zdravljenja, zlasti obsevanja ali agresivnega kirurškega zdravljenja. Tudi če tumorja ni bilo mogoče odstraniti, se neposredno po operaciji večinoma odločimo le za spremljanje (10). Pooperativno zdravljenje je smiselno ob prisotnosti hudih nevroloških simptomov ali rasti tumorja. Napoved izida bolezni je pri neoperabilnih LGG v primerjavi s tumorji, ki smo jih odstranili v celoti, bistveno slabša.

Gliomi visokega gradusa (angl. *high grade glioma*, HGG) so pri otrocih redki, pri majhnih otrocih pa izjemno redki in se od tumorjev pri odraslih

razlikujejo v mnogočem. Večinoma ne vzniknejo iz prej obstoječega LGG in večina LGG ne prehaja v HGG (11). Med HGG prištevamo vse tumorje s histološkimi značilnostmi glialnega izvora in značilnostmi visoko maligne neoplazme, kot so anaplastični astrocitom (gradus III), *glioblastoma multiforme* (gradus IV), anaplastični oligodendrogliom (gradus III), *gliomatosis cerebri* in druge.

Najpogosteje zrastejo supratentorialno (v poloblah velikih možganov, središčnih strukturah diencefalona (talamus, hipotalamus, III. ventrikel) ali v bazalnih ganglijih. Infratentorialni HGG so pogosto umeščeni v možganskem deblu in so biopsiji težko dostopni.

Klinični simptomi in znaki bolezni se pri HGG navadno pojavijo naglo, lahko v povezavi z različnimi dednimi stanji, kot so NF-1 ali NF-2, Li-Fraumenijev sindrom, Gorlin-Goltzov sindrom, Turcotov sindrom, Taybi-Rubinsteinov sindrom, Lindauov sindrom in Bloomov sindrom (12).

Kljub agresivnemu multimodalnemu zdravljenju je napoved izida bolezni slaba, čeprav boljše kot pri odraslih. Le z multimodalnim agresivnim zdravljenjem, ki zajema radikalno odstranitev tumorja, obsevanje in kemoterapijo, lahko bolnika ozdravimo. Petletno preživetje otrok z radikalno operiranim anaplastičnim gliomom in lokalnim obsevanjem znaša 40–50 % (13). Preživetje otrok z glioblastomom, pri katerem je možna radikalna odstranitev z naknadnim adjuvantnim zdravljenjem, je približno 20 % (14).

Gliomi možganskega debla predstavljajo 10–20 % tumorjev OŽS pri otrocih, 90 % je glialnega izvora (15). Kar tri četrtine tumorjev zraste pri otrocih, mlajših od 10 let (16). Razlikujemo med difuznimi intrinzičnimi gliomi možganskega debla in nedifuznimi gliomi možganskega debla. Večji del (80 %) so difuzni intrinzični gliomi, ki najpogosteje vzniknejo v ponsu. Gre za t. i. difuzni pontini gliom (DIPG), ki je praktično neozdravljiv, saj le 6–10 % bolnikov preživi dve leti (17). Standardno zdravljenje je obsevanje. Nedifuzni gliomi debla so žariščni tumorji mezencefalona (praviloma LGG), dorzalno

eksofitični tumorji (navadno pilocitni astrocitomi) in cervikomedularni tumorji (90 % LGG). Če je mogoče, jih zdravimo kirurško, sicer pa s kemoterapijo in z obsevanjem.

Ependimomi so tretji najpogostejši tumorji OŽS. Najpogostejši so v prvih štirih letih življenja, po 8. letu starosti so redki, pri odraslih še redkejši (18). Pojavljajo se na treh mestih: v zadnji kotanji, supratentorialno in v spinalnem kanalu. Ependimome v zadnji kotanji lahko uvrstimo v dve skupini: **EPN-PFA** in **EPN-PFB**, medtem ko supratentorialne označuje **prisotnost ali odsotnost fuzije RELA**. Ependimomi skupine PFA imajo slabšo napoved izida in se večinoma pojavljajo pri majhnih otrocih, endimomi skupine PFB pa pretežno pri mladostnikih. Med supratentorialnimi endimomi je neugoden izid bolezni povezan s prisotnostjo fuzije RELA. Ependimomi v spinalnem kanalu imajo dobro napoved izida. Omenjena razdelitev trenutno še ne vpliva na izbiro standardnega zdravljenja.

Na histološki osnovi opredelimo več podtipov, in sicer **miksopapilarni endimom (gradus I)**, **subependimom (gradus I)**, **ependimom (gradus II)** in **anaplastični endimom (gradus III)**. Pri otrocih se pojavljata pretežno endimom in anaplastični endimom (18). Radi se širijo znotraj likvorskega prostora in skoraj četrtina bolnikov ima ob diagnozi leptomeningealne zasevke. Kljub temu jih večina recidivira lokalno (18). Najpomembnejši prognostični dejavnik je obseg odstranitve tumorja (19). Zdravljenje endimoma je v prvi vrsti operativno. Standardno je lokalno obsevanje (vsaj 45 Gy), kraniospinalno pa samo pri razširjeni bolezni. Koristi kemoterapije niso nikoli dokazali (20). Kljub temu je kemoterapija standardno pooperativno zdravljenje mlajših otrok z endimomom, če skušamo odložiti obsevanje. Priporočljivo je za pooperativno zdravljenje mlajših otrok in bolnikov z rezidualnim tumorjem po operaciji, da bi omogočili izvedbo ponovne operacije in tumor popolnoma odstranili.

Tumorji zarodnih celic (GCT) so zelo redke neoplazme OŽS. Zrastejo v središčni črti: pinealna

regija, selarna regija, III. ventrikel, hipotalamus, redko hrbtnjača.

Več kot polovica je **benignih (teratomi)**. Ti so najpogostejši v pinealni regiji in jih največkrat najdemo pri novorojenčkih ali malih otrocih. Lahko so **zreli ali nezreli**.

Med malignimi GCT so najpogostejši nesecernirajoči **germinomi**. Redkejši so **secernirajoči GCT**, npr. **embrionalni karcinom** in **tumor rumenjakeve vrečke**, še redkejši je **horiokarcinom**. Ti izločajo beljakovini beta horionski gonadotropin (β hCG) in fetoprotein alfa (α FP), ki jih v zvišani koncentraciji najdemo v bolnikovih likvorju in krvi, kar je pomembno za postavitve diagnoze. V kar 30 % so GCT večžariščni in zrastejo na dveh mestih hkrati (supraselarno in v pinealni regiji).

Oblika zdravljenja in napoved izida malignih GCT sta odvisna od histološkega podtipa. Standardno zdravljenje germinomov je obsevanje, ki zajema mesto tumorja in ventrikularni sistem. Napoved izida je dobra s petletnim preživetjem približno 90 % (21).

Zdravljenje secernirajočih GCT vključuje intenzivno kemoterapijo in žariščno obsevanje oziroma kraniospinalno obsevanje pri bolezni z zasevki. Preživetje je tu slabše (21).

Tumorji horoidnega pleteža so zelo redki tumorji OŽS. Skoraj polovica se pojavi v prvem letu starosti (22). Maligne oblike so pogoste v povezavi z Li-Fraumenijevim sindromom. Zajemajo spekter neoplazem – od dobro diferenciranih papilomov (gradus I) preko atipičnih papilomov (gradus II) do karcinoma horoidnega pleteža (gradus III). Največkrat vzniknejo v stranskih ventriklih, redkeje v III. ventriklu. Papilomi lahko zaradi izločanja likvorja ali zapore povzročijo hidrocefalus. Zdravljenje je pri papilomu in nerazširjenem, dobro operativno odstranjenem atipičnem papilomu horoidnega pleteža zgolj kirurško. Sicer se poslužimo obsevanja in/ali kemoterapije. Kemoterapija ima pomembno vlogo zlasti pri zdravljenju majhnih otrok.

LITERATURA

1. Stiller CA, Bleyer WA. Epidemiology. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE eds. Brain and spinal tumors of childhood. 1st ed. London: Arnold, 2004: 35–49.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6): 803–20.
3. Kühl J, Doz F, Taylor RE. Embryonic tumors. V: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE eds. Brain and spinal tumors of childhood. 1st ed. London: Arnold, 2004: 314–30.
4. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2127–36.
5. Kortmann RD, Kühl J, Timmermann B et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT, 91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 269–79.
6. Michalsky A, Garré ML. Infant brain tumors. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE eds. Brain and spinal tumors of childhood. 1st ed. London: Arnold, 2004: 359–69.
7. Hirsch JF, Rose C, Pierre Kah A, Pfister A, Hope Hirsch E. Benign astrocytic and oligodendrocytic tumors of the cerebral hemispheres in children. *J Neurosurg* 1989; 70: 586–72.
8. Pollack I, Claassen D, Al-Shboul Q, Janosky J, Deutsch M. Low-grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases. *J Neurosurg* 1995; 82: 536–47.
9. Forsyth P, Shaw E, Scheithauer B, O'Fallon J, Layton DJ, Katzman J. Supratentorial pilocytic astrocytomas. A clinicopathologic, prognostic and flow cytometric study of 51 patients. *Cancer* 1993; 72: 1335–42.
10. Gnekow AK, Packer RJ, Kortmann RD. Astrocytic tumors, low grade: general considerations. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, eds. Brain and spinal tumors of childhood. 1st ed. London: Arnold, 2004: 245–58.
11. Giangaspero F, Wiestler OD. Pathology and molecular classification. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, eds. Brain and spinal tumors of childhood. 1st ed. London: Arnold, 2004: 80–95.
12. Wolff JE, Chastagner P. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, eds. Brain and spinal tumors of childhood. 1st ed. London: Arnold, 2004: 277–90.
13. Spoto R et al. The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Childrens Cancer Study Group. *J Neurooncol* 1989; 7: 165–77.
14. Finlay et al. Randomized phase III trial in childhood high grade astrocytoma comparing vincristine, lomustine, and prednisone with the eight-drugs-in-1-day regimen. *Childrens cancer Group. J Clin Oncol* 1995; 13: 112–23.
15. Pierre-Kahn A et al. Surgical management of brain stem tumors in children: results and statistical analysis of 75 cases. *J of Neurosurg* 1993; 79: 845–52.
16. Farwell JR, Dohrmann GJ, Flannery JT. Central nervous system tumors in children. *Cancer* 1977; 40: 3123–32.
17. Freeman CR, Perilongo G. Chemotherapy for brain stem gliomas. *Childs Nerv Syst* 1999; 15: 545–53.
18. Kulkarni AV, Bouffet E, Drake JM. Ependymal tumors. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, eds. Brain and spinal tumors of childhood. 1st ed. London: Arnold, 2004: 331–44.
19. Healey E, Barnes P, Kupsky W et al. The pro-

- gnostic significance of postoperative residual tumor in ependymoma. *Neurosurgery* 1991; 28: 666–71.
20. Evans A, Anderson J, Lefkowitz-Boudreaux I, Finlay J. Adjuvant chemotherapy of childhood posterior fossa ependymoma: cranio-sppinal irradiation with or without adjuvant CCNU, vincristine, and prednisone: a Chidren's Cancer Group study. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 8–14.
 21. Calaminus G, Garré ML. Germ-cell tumors of the central nervous system. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, eds. *Brain and spinal tumors of childhood*. 1st ed. London: Arnold, 2004: 345–56.
 22. Laurence KM. The biology of chorioid plexus papilloma and carcinoma of the lateral ventricle. In: Vvinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier, New York, 1974: 555–595.

Kontaktna oseba / Contact person:

Asist. dr. Lidija Kitanovski, dr. med.
Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo
Pediatrična klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Bohoričeva 20
SI-1000 Ljubljana
Slovenija
E-pošta: lidija.kitanovski@kclj.si

Prispelo/Received: 13. 8. 2018**Sprejeto/Accepted: 20. 8. 2018**