

MEDULLOBLASTOM (PNET) U DĚTÍ - SOUČASNÉ MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY A LÉČBY

MEDULLOBLASTOMA (PNET) IN CHILDREN - PRESENT MANAGEMENT

PAVELKA Z., ZITTERBART K.

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE LF MU A FN BRNO

Souhrn: Medulloblastom představuje nejčastější maligní nádor centrálního nervového systému dětského věku. Je charakterizován unikátní citlivostí k chemoterapii a radioterapii, avšak úspěšná chirurgická resekce zůstává nadále podstatnou součástí léčby. Významný pokrok v léčbě byl v minulém období dosažen díky zlepšení v neurochirurgických přístupech, optimalizaci dávek i technik radioterapie a konečně díky zavedení kombinované adjuvantní chemoterapie. V současnosti je medulloblastom rozdělován do kategorie vysokého a standardního rizika na základě klinických a rentgenologických ukazatelů. Rozvíjející se éra molekulární biologie přináší nové možnosti identifikace prognostických faktorů a následné stratifikované léčby. Léčba medulloblastomu standardního rizika dosáhla významného zlepšení v ukazatelích přežití, středem zájmu je redukce intenzity léčby (zejména dávek radioterapie) a tím pozdních následků. U nemoci vysokého rizika (zejména malých dětí) nelze považovat léčebné možnosti i přes zavedení vysokodávkované chemoterapie za uspokojivé. V centru zájmu mnoha současných studií jsou definované molekulární cílové struktury a nové preparáty se schopností selektivního zásahu příslušných signálních drah (tzv. molekulárně cílená terapie).

Klíčová slova: medulloblastom, chemoterapie, prognostické faktory, riziková kategorie, molekulárně cílená léčba

Summary: Medulloblastoma represents the most common malignant brain tumor of childhood. This tumor is uniquely sensitive to chemotherapy and radiotherapy, but successful surgical removal remains an important part of therapy. A great progress in the treatment of medulloblastoma has been made in the last decades thanks to improved neurosurgical techniques, radiotherapy and optimized adjuvant chemotherapy. Medulloblastoma is currently stratified into high and standard (average) risk categories depending on clinical and radiological factors. The developing era of molecular biology is bringing new possibilities of prognostic factors identification and risk-adapted therapy. The treatment of average-risk medulloblastoma has achieved a substantial improvement, allowing focusing of efforts on the reduction of adverse treatment effects (especially radiotherapy). Children with high-risk disease (mainly infants) have still an unsatisfactory prognosis, despite the introduction of high-dose chemotherapy to the therapeutic options. Many clinical trials focus on newly defined molecular targets and specific drugs with capability to hit these adequate signal pathways (so-called molecular targeted therapy).

Key words: medulloblastoma, chemotherapy, prognostic factors, risk category, molecular targeted therapy

Úvod

Nádory centrálního nervového systému (CNS) tvoří u dětí 20-30 % všech nádorových onemocnění s incidencí 3,2 nových případů na 100 000 dětí s mírnou převahou chlapců (1,1-1,2:1). Embryonální nádory (EN) jsou pak u dětí nejčastěji se vyskytující skupinou maligních nádorů CNS. Většinou se diagnostikují před 15. rokem, s vrcholem mezi 3. a 5. rokem věku. V kojeneckém období je incidence vyšší, tvoří 20-30 % všech nádorů CNS⁽¹⁾ (tabulka 1).

Histopatologická nomenklatura nádorů spadajících do této kategorie nebyla vždy jednotná. Současná WHO klasifikace rozlišuje pět hlavních morfologických diagnóz v rámci EN CNS: medulloblastom, ependyoblastom, supratentoriální primitivní neuroektodermový nádor (*supratentorial primitive neuroectodermal tumour*, sPNET), medulloepitheliom a atypický teratoid/rhabdoidní nádor (*atypical teratoid/rhabdoid tumour*, AT/RT)⁽²⁾.

Tabulka 1: základní charakteristiky hlavních typů CNS tumorů u dětí

TYP	VĚKOVÁ PREDILEKCE	LOKALIZACE	% CNS tumorů u dětí
Medulloblastom	3-5 let, 10-15 let	mozeček	20-25
Low grade gliomy	malé děti, adolescence	mozeček, hemisféry kmen, hypothalamus optické dráhy	30-60
High grade gliomy	celé dětství, adolescence	hemisféry, kmen	6-12
Ependyom	malé děti, adolescence	laterální komory + třetí komora, čtvrtá komora	2-5 4-8
Kraniofaryngom	adolescence	supraselárně	6-9

Přežití pacientů s EN CNS se díky pokrokům v diagnostice, novým chirurgickým, radioterapeutickým technikám i chemoterapii v minulých letech výrazně zlepšilo. Nadále však zůstává problematická skupina dětí s EN vysokého rizika,

respektive kojenců, kde léčebné výsledky nemůžeme považovat za uspokojivé. Pokud tyto děti přežívají, pak zpravidla za cenu významných pozdních následků zejména v oblasti neurokognitivních funkcí.

Epidemiologie

Medulloblastom (MB) je nejčastější a klinicky nejvýznamnější jednotkou mezi EN CNS, tvoří ~70 % všech případů. „Typický“ medulloblastom je lokalizovaný v zadní jámě/mozečku, kde tvoří 40% všech mozečkových nádorů. Incidence je udávána mezi 0,2-0,6/100 000 dětí, medián věku při diagnóze je 9 let (0-88 let) se dvěma vrcholy mezi 2 - 4 a 6 - 8 roky věku (1,2). Bývá popisována lehká převaha výskytu u chlapců (1,15-2,0:1). Zatímco incidence mozečkových MB mírně klesá, stoupá naopak u **supratentoriálních PNETů**. MB dospělých je vzácný, tvoří pouze 1% nádorů CNS(3, 4). MB je převážně sporadické onemocnění, jsou však popsány familiární případy výskytu u sourozenců či dvojčat. MB se může vyskytnout také jako součást některých genetických syndromů nádorových onemocnění. Děti se **syndromem Li-Fraumeni** mají geneticky determinovanou dispozici k opakovanému či mnohotnému vývoji různých nádorů (včetně nádorů CNS) danou zárodečnou mutací p53 genu na lokusu 17p13. Přibližně 1-2% MB se objevuje v rámci **Gorlinova syndromu** (syndrom bazocelulárního névu, *naevoid basal cell carcinoma syndrom*), který je spojený s mutací genu PTCH na lokusu 9q22. Malígní intrakraniální **neuroblastický tumor** (dle dřívějšího názvosloví **pinealoblastom**) může vyrůstat samostatně nebo u 5-10% dětí s bilaterálním retinoblastomem. Různé EN CNS mohou být asociovány i s rhabdoidním nádorem ledviny (2).

Klinická charakteristika MB

MB je biologicky vysoce agresivní onemocnění s tendencí k šíření v CNS a tvorbou leptomeningeálních metastáz, řídké se vyskytují i případy s extraneurálním postižením (skelet, kostní dřev, mízní uzliny, játra, plíce), ale zpravidla v konečné fázi progresse nemoci. Diseminace v CNS v době diagnózy je přítomna v 15 - 43% případů a představuje negativní prognostický znak (5). Nejčastějším místem relapsu onemocnění je zadní jáma, u dětí k němu dochází do 2 let od diagnózy v 75% případů, u dospělých je až 29% případů rekurencí pozdních (5 a více let od diagnózy) (6) (obrázek 1).



Obr. 1: metastatický medulloblastom mozečku, obraz na magnetické rezonanci mozku

MB je lokalizovaný infratentoriálně, vychází ze střední části mozečku (vermis) a vrůstá do 4. mozkové komory, kterou posléze komprimuje nebo vyplňuje. Laterálně lokalizovaný MB je v pediatrické populaci neobvyklý (méně než 10%), kdežto u dospělých častější (až v 50% případů). Lokálně se tumor dále může šířit do likvorových cest (propagace do foramen Magen-

di nebo foramen Luschke, cestou Sylviova akveduktu dále do 3. komory), nebo prorůstáním do dalších struktur mozku. Laterální tumory se propagují obvykle do koutů mostomozekového. Tvorba leptomeningeálních metastáz je pro MB typická a je nezávislá na velikosti primárního tumoru(7).

Klinické symptomy jsou podmíněné obstrukcí likvorových cest s následným vznikem vnitřního hydrocefalu, který vede k **syndromu intrakraniální hypertenze (SIKH)**: ranní bolest hlavy, zvracení, poruchy zraku (obrázek 2). Plně vyjádřený SIKH je spíše pozdním příznakem, odpovídá náhlé dekompenzační procesy, které často předchází různě dlouhá fáze projevů nespecifických. U kojenců a malých dětí však chybí tyto klasické projevy a setkáváme se s příznaky vyplývajícími ze schopnosti lebky kompenzovat přetlak rozestupem švů.



Obr. 2: obstrukční hydrocefalus podmíněný nádorem zadní jámy lební v CT obraze

Diagnostika

Diagnostiku nádorů CNS zpřesnily pokroky a lepší dostupnost zobrazovacích vyšetření, stejně jako rychlý rozvoj laboratorních metod.

MB se na počítačové tomografii mozku (CT) zobrazuje zpravidla jako ohraničená mozečková masa, kalcifikace bývají přítomny v 15-20% případů (8). Při vyšetření magnetickou rezonancí (MR) se MB zobrazuje jako léze s kontrastním enhancementem gadolinia a hypointenzním signálem (T1 vážené obrazy), přítomny mohou být též cystické formace, ložiska nekrózy a hemoragie. Solidní složka nádoru má signál střední intenzity mezi bílou a šedou hmotou (T2 vážené obrazy); v tzv. FLAIR zobrazení je s šedou hmotou isointenzní. Tyto charakteristiky jsou rozdílné proti jiným nádorům CNS, které jsou častěji v T2 i FLAIR zobrazení proti šedé hmotě hyperintenzní. Metastázy jsou zobrazovány jako enhancingí uzlíky nebo polevová ložiska na leptomeningách (v T1 váženém obraze), obtížněji jsou prokazována ložiska neenhancingí (T2, FLAIR zobrazení). Celkově vzato, MR má v zobrazovací diagnostice medulloblastomu dominantní úlohu proti CT. Standardně je požadováno vyšetření do 72 hodin po operačním výkonu k posouzení velikosti rezidua, což má prognostický význam (viz dále v textu), a zobrazení celého páteřního kanálu k vyloučení klinicky němých metastáz (9). Vyšetření mozkomíšního moku z lumbální punkce (kvalitativní i kvantitativní cytologie) je nezbytné pro vyloučení přítomnosti nádorových buněk v likvoru; mělo by být provedeno v odstupu nejméně dvou týdnů od operace (stejně jako MRI míchy) pro možnost falešně pozitivního výsledku. Vyšetření likvoru z ventrikulárního přístupu (zevní komorová drenáž či peroperační odběr) nemá dostatečnou výpovědní hodnotu (10).

Rozsah onemocnění je většinou hodnocen dle **Changovy klasifikace** nádorů zadní jámy lební zavedené již v roce 1969 a nyní užívané v pozměněné podobě (11, 12). Tento čistě popisný (morfologický) systém je vzhledem k omezenému pro-

gnostickému významu některými autory považován za překonaný, protože nereflktuje žádný z molekulárně biologických prognostických ukazatelů⁽¹³⁾. Iničiální velikost nádoru ani invaze do mozkového kmene nejsou již dle současných znalostí považovány za prognosticky nepřiznivý znak. Rozlišování způsobu leptomeningeálního rozsevu rovněž nemá prognostický, a většinou ani léčebný dopad^(5, 13).

Histopatologické varianty

Je rozeznáváno pět základních histopatologických typů MB dle WHO. **Klasický** typ je charakterizován přítomností malých kulatých modravých buněk s hyperchromním jádrem, malým množstvím cytoplasmy. Buňky mohou být uspořádány v rozety, přítomny jsou zpravidla četné mitózy, pouze příležitostně vykazují známky neurocytické diferenciace. Imunohistochemicky jsou centra rozet pozitivní na markery neuronální diferenciace synaptofyzin a NSE⁽³⁾.

Desmoplastický typ obsahuje noduly nádorových buněk s vystupňovanou neurocytickou diferenciací s přítomností retikulínu, které jsou obklopeny kolagenní tkání (bez přítomnosti retikulínu). Imunohistochemický průkaz synaptofyzinu a gliálního fibrilárního acidického proteinu (GFAP) odpovídá okrskům neuronální respektive astrocytické diferenciace. Tato varianta je mnohem častější u adolescentů a dospělých (až 50 % všech MB) než u dětí (15 %). Chová se méně agresivně a prognóza je příznivější v porovnání s klasickým MB a především následujícím typem⁽¹⁴⁾.

Velkobuněčný (anaplastický) typ je vzácný, charakteristickým rysem jsou velké buňky s prominujícími jádérky a abundantní cytoplasmou. Pro velký buněčný obrat svědčí vysoký mitotický index, vystupňovaná apoptóza, časté nekrózy. Byla prokázána vazba tohoto typu MB s amplifikací onkogenu MYCC a špatnou prognózou⁽¹⁵⁾. Histopatologické **zhodnocení rozsahu a stupně anaplázie**, a to i v kategorii klasické varianty MB, představuje relativně nově definovaný biologický prognostický znak⁽¹⁶⁾.

Vzácně se vyskytujícími variantami MB jsou **melanocytický MB** a **medulloblastom**⁽²⁾.

Molekulární biologie MB

V laboratorní diagnostice je patrný trend zaměřený na průkaz nenáhodných cytogenetických a molekulárně biologických abnormalit s vlastnostmi **specifických biomarkerů** s možným **prognostickým významem**. V současné době probíhající multicentrické studie testují vybrané biomarkery prospektivně. Cílem je identifikovat skupiny pacientů s různým rizikem nepřiznivého průběhu onemocnění a tyto pacienty stratifikovaně (různě intenzivně) léčit⁽¹⁷⁾.

V poslední době se pozornost upírá na tzv. rodiny receptorových tyrozin kináz (RTK), které představují integrální součásti signálních drah regulujících buněčnou smrt, proliferaci, diferenciaci, resp. buněčný cyklus jako takový. Mezi RTK s prokázanou vazbou k MB patří receptor pro epidermální růstový faktor (**EGFR**), receptor pro destičkami produkováný růstový faktor (**PDGFR**) a receptor pro nervový růstový faktor (**NGFR**). RTK představují potenciální diagnostické a prognostické markery a také cíle pro tzv. terapii na molekulární úrovni⁽¹⁸⁾.

Receptor pro **neurotrophin-3**, resp. jeho tyrozin-kináza (**TRKC**, rodina NGFR) se účastní regulace proliferace, diferenciace a buněčné smrti granulárních buněk mozečku. Vysoká exprese TRKC provází lepší prognózu MB, aktivace TRKC in vitro indukuje apoptózu v buňkách medulloblastomových linií⁽¹⁹⁾.

Negativním prognostickým znakem je zvýšená exprese receptoru **erbB2 (Her-2/Neu)**, který patří do rodiny EGFR. Pacienti s expresí Her-2/Neu v více jak 50 % nádorových buněk mají signifikantně horší prognózu s pouze 10 % přežitím v 10 letech od diagnózy⁽²⁰⁾.

Genový produkt **MYCC** onkogenu se účastní regulace buněčné proliferace. Amplifikace tohoto genu a/nebo zvýšená exprese

jeho mRNA je negativním prognostickým znakem, amplifikovaný MYCC bývá častěji prokazován u agresivní velkobuněčné (anaplastické) varianty MB. Amplifikace MYCC nebo MYCN se vyskytuje pouze u 5-10 % medulloblastomů, zatímco vysoká exprese MYCC (mRNA/protein) bývá mnohem častější a nemusí být v korelaci s počtem kopií genu^(21, 22). Kombinace vysoké exprese TRKC a nízké exprese MYCC mRNA naopak prokazatelně zlepšuje přežití^(19, 22).

Nedávno byla in vitro prokázána schopnost **retinoidů** (např. *all-trans* retinová kyselina, ATRA) indukovat apoptózu medulloblastomových buněčných linií. Popsaný efekt je mediován látkou označenou jako **BMP-2** a byl potvrzen též na zvířecích modelech⁽²³⁾. Otevírá se tak hypotetická možnost bioterapie minimální reziduální nemoci MB analogicky jako u neuroblastomu.

Nejčastější cytogenetickou abnormalitou prokazatelnou u MB je ztráta genetického materiálu na krátkém raménku 17. chromosomu (projevující se jako **del 17p** nebo **isochromosom 17q**), zjišťována bývá u 35-50% medulloblastomů. Mezi další frekventní cytogenetické změny u MB patří ztráty na chromosomech 16q, 8p, 11q a zisky na 7p, 7q, 1q prokazované např. metodou CGH až u 60% případů⁽²⁴⁾.

Stratifikace pacientů

Za pacientskou skupinu **standardního (průměrného) rizika (SR)** je tradičně považováno dítě starší tří let věku, bez metastáz, s nálezem reziduálního nádoru <1,5 cm² na pooperačním MRI. Pacient nesplňující tato kritéria spadá do prognosticky nepřiznivě skupiny **vysokého rizika (HR)**. Celkově umožňuje kombinovaná léčba dosáhnout u pacientů standardního rizika OS₅ ~70-80 %, u vysokého rizika pouze asi 25-40 %⁽²⁵⁾.

Děti mladší tří let mají výrazně horší prognózu. Vysvětlením může být odlišná nádorová biologie, či asociace se známými rizikovými faktory. Malé děti mají častěji větší reziduální tumor po operaci, metastatickou chorobu. Nezralost CNS limituje dávku radioterapie (nebo její užití vůbec)⁽²⁶⁾.

Podle již klasické studie americké Children's Cancer Group (CCG) s označením 921 koreluje **rozsah resekce** u pacientů s lokalizovanou chorobou (M0) pozitivně s ukazateli přežití⁽¹³⁾. **Velikost reziduálního tumoru** však neovlivňuje prognózu dětí s diseminovanou nemocí při diagnóze (M+). Prognostický význam rozsahu resekce je v současné době předmětem debat, reziduum nad <1,5 cm² přesto zůstává faktorem definujícím vysoké riziko ve všech současných léčebných protokolech⁽²⁷⁾.

Nejvýznamnějším klinickým prognostickým faktorem zůstává přítomnost či nepřítomnost metastáz v době diagnózy (**M stádium**). Pacienti s M+ nemocí vykazovali v již zmíněné studii CCG 921 výrazně horší přežití bez známek progresu v 5-ti letech proti skupině bez metastáz. Výjimku představuje stádium M1 (pozitivní cytologický nález nádorových buněk v moku), u této skupiny nebyl negativní vliv na léčebné selhání jednoznačně statisticky potvrzen⁽⁵⁾.

Nádorová biologie medulloblastomu vnáší do problematiky stratifikace rizika nové impulsy. Léčebná odpověď pacientů se zdánlivě „stejným“ onemocněním totiž může být zcela odlišná, u 30% pacientů standardního rizika dochází k recidivě. Pomeroy publikoval data souboru pacientů s MB rozdělených do rizikových kategorií na základě prediktivního modelu opírajícího se o genový profil osmi vybraných genů⁽²⁸⁾. V této souvislosti jsou vedeny diskuse o novém definování tří rizikových kategorií (vysoké, střední, standardní riziko)⁽²⁹⁾.

Chirurgie

Ačkoliv první historické kooperativní studie evropské **Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP)** i severoamerické **Children's Cancer Group (CCG)** z 80. let neprokázaly jednoznačné ovlivnění ukazatelů přežití rozsahem resekce, je dnes základním cílem radikálního výkonu u M-cho-

roby maximální možná resekce při minimální pooperační morbiditě^(30, 31). Studie CCG s označením 921 již jednoznačně potvrdila redukci celkového přežití u dětí s MB a reziduem >1,5 cm² o 20%. Stejná studie prokázala přežití 40 % u dětí s totálně resekováným tumorem proti 13 % u přítomného pooperačního rezidua⁽⁵⁾. Tato výhoda však nebyla potvrzena u supratentoriálního PNETu⁽³²⁾.

Mezi hlavní komplikace v pooperačním období patří postižení funkce hlavových nervů, mozkového kmene, aseptická meningitida, cerebelární mutismus. Posledně jmenovaná komplikace (také tzv. **syndrom zadní jámy**) postihuje asi 10% dětí po operacích zadní jámy, projevuje se kombinací pseudobulbárních příznaků, postižením afektivity, poruchou expresivní složky řeči⁽³³⁾.

Radioterapie

Radioterapie (RT) představuje velmi účinný způsob kontroly onemocnění. Znalost tendence embryonálních nádorů k šíření v CNS a tristní léčebné výsledky fokální radioterapie vedly k poznání, že nezbytnou součástí léčby je **profylaktické ozáření celé kraniospinální osy** (CSI) s dosycením na lůžko tumoru (zadní jámu) respektive na oblast makroskopických metastáz do 50-55 Gy. Zahájit radioterapii je nutné do 8 týdnů od operace. Tento přístup je standardem u dětí nad 3 roky věku, rozdíl je v profylaktické dávce aplikované na kraniospinální osu (zpravidla 23 Gy u SR choroby proti 36 Gy u HR)⁽³⁴⁾. Ozáření nižší dávkou bylo umožněno zavedením adjuvantní chemoterapie, která by měla následovat po radioterapii a zajišťuje dosažení stejných (lepších) léčebných výsledků, jako při užití samotné RT⁽³⁵⁾. Podání RT u dětí je však spjata s významnou pozdní morbiditou, a to především u dětí pod 3 roky (respektive pod 8 let věku)⁽³⁶⁾. U dětí do 3 let věku není radioterapie celé osy standardní součástí schémat v první linii léčby, léčebného efektu je zpravidla dosaženo vysokou dávkovou intenzitou užití chemoterapie. RT je odložena na období po chemoterapii (vyšší věk dítěte), zpravidla se jedná o fokální ozáření postižené oblasti, celá osa není ozářována. Recentní studie americké **Children's Oncology Group** (COG) pro SR medulloblastom srovnává další redukci dávky na kraniospinální osu na 18 Gy u dětí mezi 3-8 lety se standardním ozářením dávkou 23 Gy⁽³⁷⁾. Otázkou zůstává, zda nebude očekávaná redukce neurotoxicity vykoupena větším procentem léčebných selhání.

Některé moderní radioterapeutické techniky si podobně kladou za cíl zlepšení léčebných výsledků. Francouzský M-SFOP 98 protokol léčil 48 dětí se SR-MB **hyperfrakcionovanou radioterapií** (36 Gy ve 36 frakcích) kraniospinální osy s následným dosycením konformální technikou pouze na lůžko tumoru (celková dávka 68 Gy v 68 frakcích). Nebyla podávána žádná adjuvantní chemoterapie. S mediánem sledování 45,7 měsíců byly dosaženy hodnoty ve třech letech od diagnózy 89% (OS) a 81% (PFS). Tento postup nebyl asociován s rizikem časného relapsu⁽³⁸⁾. Tzv. „**intensity - modulated**“ RT (IMRT, radioterapie modulovaným svazkem záření) je moderní **konformální** technika zajišťující vysoce cílenou, přesně zaměřenou aplikaci dávky s redukcí expozice normální tkáně. Omezuje dávku podanou na kochleární aparát a tím riziko poškození sluchu při zachování adekvátní dávky na cílový objem⁽³⁹⁾.

Chemoterapie

Výčet cytostatik účinných u EN CNS je relativně omezený, jedná se zejména o některá alkylační činidla a platinové deriváty^(26, 40). Jedním z prvních počínů demonstrujících benefit adjuvantní chemoterapie u nově diagnostikovaných HR pacientů byla CCG studie s konkomitantním vinkristinem při RT následované chemoterapií kombinací vinkristinu, CCNU a prednisonu, jejíž výsledky byly publikovány v roce 1990. Podobná SIOP studie se lišila jen vynecháním prednisonu. Obě studie prokázaly signifikantní zlepšení ukazatelů přežití u podmíněně zařazením chemoterapie po radioterapii^(30, 31).

Užití chemoterapie u dětí nad 3 roky (zejména u SR nemocí v 1. linii terapie) je do určité míry nadále kontroverzní. Nicméně, většina pacientů s MB je v současnosti chemoterapií skutečně léčena. Za racionální je považováno její podání s cílem: vyhnout se (oddálit) RT u malých dětí pod 3 roky, u pacientů SR jako součást protokolů s redukcí dávky CSI a omezením neurotoxicity, u HR pacientů ve snaze dále pozitivně ovlivnit křivky přežití, u pacientů v 1. relapsu po předchozí konvenční terapii^(30, 31). V posledních dvou případech je recentně podávána CHT často ve formě submyeloablativních, či přímo myeloablativních režimů (zpravidla sekvenčních) s podporou autologními kmenovými buňkami krvetvorby^(40, 41, 42). Poměrně jasno se zdá být pokud se týká časování chemoterapie vzhledem k ostatním léčebným modalitám. CHT by měla být podávána adjuvantně po předchozí radioterapii⁽⁴³⁾. Uvedené se týká dětí, u dospělých s MB nebyl léčebný benefit pramenící z CHT proti samotné radioterapii jasně prokázán, navíc tyto pacienti zpravidla špatně tolerují pediatrické režimy⁽⁴⁴⁾.

SR medulloblastom

Prvními randomizovanými studiemi u MB byly koncem 70. let evropská SIOP 1 a severoamerická CCG-942. Obě měly podobný design, součástí byla standardní radioterapie a srovnávána byla ramena s nebo bez přidání chemoterapie (kombinace vincristin, CCNU a nebo navíc prednison v CCG studii). SIOP 1 studie prokázala signifikantní benefit z přidání chemoterapie pro děti s postižením mozkového kmene a parciální resekci⁽³⁰⁾. Podobně CCG-942 potvrdila tento závěr a identifikovala vysoce rizikovou skupinu dětí s velkým reziduem a/nebo metastatickou chorobou, která profitovala z přidání chemoterapie⁽³¹⁾.

Následná SIOP 2 již rozdělovala pacienty do SR a HR kategorie na základě výše definovaných klinických faktorů. Jejím cílem bylo ověřit efektivitu předřazení chemoterapie před radioterapii a rozdílné dávky RT pro pacienty standardního rizika. Podskupina dětí léčená předradiční chemoterapií a nízkou dávkou CSI vykazovala špatné výsledky. Autoři došli k závěru, že chemoterapie nepřinesla žádnou výhodu vzhledem k přežití, spekulovali o možném vlivu nevhodné kombinace a dávek užitých cytostatik⁽⁴⁵⁾. PNET III z devadesátých let srovnávala CSI samotnou s CSI navazující na předchozí chemoterapii. Tato studie díky signifikantnímu zlepšení EFS favorizovala pro další užití rameno s chemoterapií. Některé nedostatky v designu studie, stejně jako poměrně malý nábor pacientů snižují ovšem prognostickou sílu této studie⁽⁴³⁾.

Francouzská skupina SFOP publikovala výsledky studie s označením M7 obdobného designu (chemoterapie následovaná RT s CSI dávkou 27 Gy); EFS v 7 letech u dětí s nemetastatickým SR MB byl 72%⁽⁴⁶⁾.

Americká CCG ověřila koncept s dávkou CSI 23,4 Gy, boosterem na zadní jámu do 54 Gy a následnou adjuvantní CHT ve složení VCR, CCNU a CDDP. Dosažené výsledky byly následující: PFS₃ 86% a PFS₅ 79%⁽³⁵⁾. Navazující studie CCG A9961 kombinuje stejnou radioterapii s vinkristinem a dále randomizuje mezi identickou chemoterapií jako v předchozí studii a ramenem s VCR, CCNU a cyklofosfamidem⁽⁴⁷⁾. Definitivní výsledky dosud nejsou k dispozici.

Shrneme-li uvedené, za **racionální postup v léčbě SR medulloblastomu** lze považovat sled primární operace, následně RT kombinující profylaktické ozáření kraniospinální osy redukovanou dávkou s dosycením na zadní jámu a adjuvantní chemoterapii obsahující kombinaci s cisplatinou.

Obava z pozdních následků RT u dětí pod 8 let vedla k formulaci designu v současnosti probíhající COG studie, kde je randomizována standardní dávka 23 Gy na osu versus 18 Gy a dále druhá randomizace mezi dosycovací dávkou na zadní jámu a pouze na lůžko tumoru. Všichni pacienti obdrží následnou chemoterapii alternujícími cykly založenými na kombinaci obsahující cisplatinu a nebo cyklofosfamid^(47, 48). Výsledky jsou s napětím očekávány.

HR medulloblastom

Historické studie výše uvedené definovaly skupinu pacientů vysokého rizika (metastatická nemoc, reziduum nad 1,5 cm², věk pod 3 roky). Další CCG studie u HR pacientů navazující na CCG-942 srovnávala model „8 léků v jeden den“ s režimem obsahujícím CCNU, vincristin, prednison (CVP). První rameno mělo RT zařazeno po 2 cyklech chemoterapie, druhé rameno naopak. Studie jednoznačně prokázala signifikantně lepší EFS i OS v rameni s chemoterapií CVP zařazenou po radioterapii⁽⁵⁾. Tento výsledek lze dát do souvislosti s typem chemoterapie a pozdním podáním radioterapie. Studie dále potvrdila negativní prognostický dopad jen parciální resekce a diseminace nemoci při diagnóze. Jiná randomizovaná studie provedená německou společností pro dětskou hematologii a onkologii (GPOH) přinesla stejné zjištění, tedy lepší výsledky pro radioterapii předřazenou podání chemoterapie⁽⁴⁵⁾.

Většina současných protokolů pro HR nemoc je založena na následujícím **řazení léčebných modalit**: CSI standardní dávkou (36 Gy) co nejdříve po resekci primárního tumoru, zpravidla s konkomitantní radiosensitizující chemoterapií, poté chemoterapie režimem na bázi platiny.

Některé novější studie ověřují efektivitu chemoterapie s vysokou dávkovou intenzitou po radioterapii včetně chemoterapie myeloablativní s podporou kmenovými buňkami křetvorbí. Velmi dobré předběžné výsledky (ovšem s prozatím krátkým intervalem sledování) publikovala americká skupina ze St. Jude Children's Research Hospital, která se svojí studií SJMB 96 dosahuje dvouletý interval bez progresu (PFS₂) 73,7 +/- 10,5%. Protokol tvoří sled: topotecan s následnou separací autologních kmenových buněk, radioterapie s dávkou na osu 36 Gy a poté 4 cykly submyeloablativní chemoterapie kombinací vincristin, cyklofosfamid a cisplatinu s podporou kmenovými buňkami⁽⁴²⁾. Slibné výsledky bude nutné potvrdit v horizontu delšího sledování. Jiná studie s podobnou filosofií COG 99702 obsahuje opět konkomitantní vincristin spolu s radioterapií, následují 3 cykly vysoce dávkované chemoterapie (dvakrát karboplatina + thiotepa, jedenkrát vincristin, carboplatina a cyklofosfamid)⁽⁴⁷⁾.

Ačkoliv předběžné publikované výsledky některých výše uvedených studií poněkud poopravují špatná historická čísla, je celkové přežití pacientů zejména s metastatickou chorobou nadále neuspokojivé a stěží dosahuje 40%. V některých studiích je proto u dětí s makroskopickými metastázami (M2, M3 stádium dle Changa) eskalována dávka CSI na 40 Gy. Předběžné výsledky vykazují jisté zlepšení přežití, avšak limitujícím faktorem může být významná neurotoxicita vysoké dávky záření⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾. Další pracoviště zařazují souběžně s radioterapií podání metronomicky dávkovaného temozolomidu, cytostatika se slibným léčebným potenciálem u nádorů CNS obecně a omezenou toxicitou⁽⁵⁰⁾. Jinou možností představuje posílení terapeutického potenciálu cytostatik jejich současným intratékálním podáním, nadějnými kandidáty této cesty aplikace jsou například topotecan či mafosfamid⁽⁵¹⁾.

MB u dětí pod 3 roky věku

V kapitole o radioterapii byla zdůrazněna její významná neurotoxicita, pokud je aplikována na nezralý dětský mozek. Tím jsou převážně dány limity přístupu u dětí s MB pod 3 a zejména pod 1 rok věku na straně jedné a také špatné léčebné výsledky v této věkové kategorii na straně druhé. Dalším důležitým faktorem je biologická odlišnost MB a častější výskyt metastáz v době diagnózy proti starším dětem⁽²⁶⁾.

Různá schémata chemoterapie byla podávána po operaci s cílem zcela se vyhnout radioterapii nebo ji alespoň oddálit na dobu po dovršení 3. roku věku. Výsledky těchto protokolů nelze považovat za uspokojivé, křivky celkového přežití se zpravidla pohybují maximálně mezi 25 až 45%, a to spíše jenom pro děti s kompletně resekováným nemetastatickým tumorem^(26,37). V rámci POG studie byly malé děti léčeny po operaci kombinací cyklofosfamidu/vincristinu a cisplatinu/eto-

posidu po dobu 1 roku (děti ve věku 24-36 měsíců) nebo 2 let (děti pod 24 měsíců), poté následovala diferencovaně radioterapie. Kompletní (CR) nebo částečné odpovědi (PR) bylo dosaženo u 39% dětí. PFS v době ukončení chemoterapie činil 40%⁽⁵²⁾. CCG v jedné studii užila komplikovaný chemoterapeutický režim (tzv. režim 8 léků v jednom dni) v období po operaci. Objektivní odpověď po 2 cyklech chemoterapie byla zaznamenána u 28% dětí, PFS₃ pro skupinu s MB činil 22 +/- 6%. Metastatická choroba představovala faktor s nejvýznamnějším dopadem na prognózu⁽²⁶⁾.

Celkově lze říci, že u malých dětí s MB je převládající léčebná filosofie založena na **myeloablativní chemoterapii (MAT)**. Mezi prokázané faktory s pozitivním vlivem na přežití u dětí s nemetastatickou nemocí (M0) v této věkové kategorii patří mimo již uvedenou MAT dále intratékálně podávaný MTX, lokální RT a mezinárodní spolupráce při studiích. Možným kladným prognostickým faktorem je kompletní resekce tumoru (GTR). V současnosti je **standardním přístupem** (lépe řečeno **nejužívanějším**) u malých dětí podání chemoterapie v indukci a následné konsolidaci, zpravidla ve vysokých dávkách s podporou autologních křetvorbí buňkami. Po skončení chemoterapie je zvažováno užití fokální konformální radioterapie individuálně na základě věku, klinického stavu, lokalizace, rozsahu tumoru a jeho odpovědi na terapii.

Z velkého množství studií založených na principu vysoké dávkové intenzity chemoterapie lze uvést několik vybraných. Francouzská SFOP léčila děti pod 3 roky s relapsem MB bez předchozí radioterapie myeloablativním režimem busulfan/thiotepa s následnou autologní podporou. Děti s lokální chorobou poté obdržely konformální radioterapii na zadní jámu. EFS činil 50% s mediánem sledování 31 měsíců⁽⁵³⁾. Podobně tzv. „Head start“ protokol byl založen na sledu indukční chemoterapie v 5 cyklech, následné konsolidace myeloablativní chemoterapií, a poté konformální RT na případný reziduální tumor. Hodnoty tříletého OS a EFS činily 40% respektive 25%⁽⁴⁰⁾. Současná COG studie vychází z této zkušenosti (indukce ve 3 cyklech, následně třikrát konsolidace vysoce dávkovanou karboplatinou s etoposidem)^(47,54).

Výsledky studie kombinující systémovou chemoterapii s intraventrikulární aplikací cytostatika publikovali němečtí autoři. Léčili 43 dětí pod 3 roky věku chemoterapií (cyklofosfamid, vinkristin, methotrexát, karboplatina, etoposid v různých blocích) a **intraventrikulárním** podáním malých dávek **methotrexátu** bez užití následné radioterapie. Výpovědní hodnotu studie ovšem snižuje relativně malý a heterogenní soubor pacientů, celkové výsledky ve skupině s makroskopickou diseminací v době diagnózy nejsou odlišné od historických čísel. Slibné byly výsledky pouze ve skupině dětí bez reziduálního tumoru a bez evidence makroskopických metastáz; dosažené hodnoty PFS₅ a OS₅ činily 68 +/- 8% respektive 77 +/- 5% a v průběhu jejich chemoterapie nebyla zaznamenána žádná progresse. Desmoplastický podtyp (pozitivní vliv na prognózu), metastatická nemoc a věk pod 2 roky (negativní vliv) byly shledány nezávislými prognostickými faktory⁽⁵⁵⁾.

Léčba relapsu MB

Přes veškerou léčebnou snahu dochází k návratu nemoci u 30-50% pacientů. Recidiva může být klasifikována jako lokální v zadní jámě, vzdálená mimo primární ložisko (distantní) nebo kombinovaná. Relaps nemoci mimo CNS je extrémně vzácný, ale možný.

Léčebné možnosti jsou značně omezené. Pokud byla již podána předchozí radioterapie kraniospinální osy, je dosahováno 5-ti leté přežití v méně než 10% případů. U dětí primárně léčených radioterapií a pouze konvenční chemoterapií lze (zpravidla s přechodným úspěchem) použít postup založený na vysoce dávkované chemoterapii. Z tohoto přístupu však profitují teoreticky pouze pacienti s izolovaným lokálním relapsem, ověřenou chemosenzitivitou a minimální reziduální nemocí v době MAT. Navzdory počáteční objektivní odpově-

di dochází zpravidla k další rekurenci/progresi a dlouhodobé výsledky jsou tristní⁽⁵⁶⁾. Dalším problémem je poměrně vysoká mortalita na toxicitu terapie u těchto silně předléčených pacientů. Pilotní studie CCG založená na vysoce dávkované karboplatině a thiotepě demonstrovala pozitivní odpovědi na léčbu u jedné třetiny pacientů, ale také vysokou peritransplantační mortalitu (16%). Nejlepší přežití dosáhli pacienti s nejmenším rozsahem reziduální nemoci v době podání vysoce dávkované chemoterapie, s EFS₃ kolem 34%⁽⁵⁷⁾.

Pozdní následky konvenční terapie

Hlavní léčebnou modalitou zodpovědnou za vznik pozdních následků je radioterapie mozku. **Kognitivní deficity** způsobené RT vznikají opožděně, zhoršují se v dalších 5 letech od vzniku co do závažnosti. Tíže poškození závisí na radiční dávce, objemu a stupni vývoje CNS. Nejohroženější skupinou jsou děti věkové kategorie pod tři a zejména pod jeden rok⁽³⁶⁾.

V jedné z prvních studií COG zaměřených na pozdní následky bylo sledováno celkem 32 dětí s CNS nádory. Děti ve skupině bez RT neutrpěly žádný prokazatelný pokles ve sledovaných parametrech. U ozářených dětí došlo k poklesu střední hodnoty celkového inteligenčního kvocientu (IQ) z výchozích 105 na 91 bodů a pokles byl v inverzní korelaci s věkem. Tento závěr se stal rozhodujícím pro snahu redukovat dávky radioterapie u selektovaných pacientů standardního rizika a malých dětí^(36, 37). Další studie sledovala longitudinálně IQ dětí ozářených dávkou 36 Gy versus redukovanou dávkou 23, 4 Gy na kraniospinální osu. I ve druhé skupině byl prokázán významný pokles ukazatelů inteligence ve srovnání s výchozím stavem. Významnější riziko ohrožovalo děvčátka, děti pod 7 roků věku a pacienti s vyšší vstupní hodnotou IQ^(58, 59). Proto strategie s redukcí dávky pokračovala (pokračuje) v dalších studiích. Například v jedné pilotní studii pro malé děti pod 5 let bez metastatické nemoci je dávka CSI snížena na 18 Gy. Předběžné výsledky stran přežití se jeví prozatím standardní, autoři dále předpokládají redukcí pozdních následků v oblasti neurokognitivních funkcí^(47, 52). Obojí je ovšem třeba potvrdit v horizontu delšího sledování.

Porucha růstu je nejčastějším **endokrinním problémem** po radioterapii. Bohužel, k signifikantní retardaci růstu vede u části pacientů i ozáření redukovanou dávkou 18 Gy⁽³⁶⁾. Stran substituční léčby derivátů růstového hormonu existuje nadále kontroverze, důvodem je obava z indukce relapsu původního tumoru, eventuálně zvýšené riziko vzniku sekundární malignity⁽⁶⁰⁾. Zvýšené riziko nebylo jednoznačně prokázáno, avšak za bezpečné se přesto považuje zahájení substituční terapie dva roky od ukončení léčby základního onemocnění při trvající remisi⁽⁶¹⁾. Dalším možným následkem RT je **hypothyreóza** podmíněná ozářením štítné žlázy (periferní typ) nebo hypothalamu (centrální typ). Mezi méně časté následky patří **předčasná** nebo **opožděná puberta**, **adrenokortikální dysfunkce**⁽³⁶⁾. Rutinní endokrinologické sledování je nezbytnou integrální součástí péče o děti po léčbě nádorů CNS.

Nejčastějšími **sekundárními tumory** po radioterapii CNS jsou meningeomy a gliomy vysokého stupně malignity. Po léčbě antracykliny, alkylancii či inhibitory topoizomeráz byl popsán zvýšený výskyt akutní myeloidní leukémie. Rozsáhlá epidemiologická studie dokumentovala 5,4 krát násobný výskyt sekundárních malignit u dětí po léčbě MB proti normální populaci⁽⁶²⁾.

Percepční nedoslýchavost je důsledkem ozáření vnitřního ucha. Významnou ototoxicitu vykazují deriváty platiny (zejména cisplatina) při prolongované expozici. V prvním případě lze redukovat dávku záření na sluchové ústrojí užitím konformální nebo lépe „intensity modulated“ RT^(38, 39).

Budoucí perspektivy, terapie na molekulární úrovni

V posledních letech je vyvíjena řada protinádorových látek s účinkem proti specifickým proteinům v signálních drahách

nádorových buněk. Otevírá se tak prostor pro tzv. **terapii na molekulární úrovni**, vedenou **inhibitory o malých molekulách**⁽⁶³⁾.

Blízká biologická příbuznost medulloblastomu s neuroblastomem podpořená průkazem in vitro (indukce apoptózy buněk MB) přivedla k myšlence terapie minimální reziduální nemoci po předchozí cytotoxické terapii analogickým způsobem neuroblastomu, tedy dlouhodobým podáváním **retinoidů**⁽²³⁾. **Cyclopamin** je teratogen schopný inhibovat signální dráhu medulloblastomových buněk označenou jako SHH, důsledkem je zástava buněčného cyklu a tumoricidní efekt⁽⁶³⁾. Účinnost látky byla ověřena v preklinickém testování.

Významnou skupinou jsou **blokátory tyrozin kináz receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR)**. Overexprese tohoto receptoru, respektive zvýšená stimulace příslušné signální dráhy je spojena s horší prognózou u řady nádorů včetně CNS. K nejvíce studovaným látkám v této souvislosti patří například **erlotinib (Tarceva)** a **gefitinib (Iressa)**^(18, 20). Studie fáze I/II s těmito a podobnými léky u dětí s nádory CNS započaly pod patronací COG a Pediatric Brain Tumor Consortium⁽⁵⁴⁾. Zatímco kompletní data o klinické účinnosti dosud chybějí, snesitelná toxicita preparátů již byla ověřena. Pro praktické užití se jeví nevhodnější současná blokáda několika signálních drah a/nebo kombinované podání s klasickou chemoterapií slibující posílení léčebného efektu bez eskalace toxicity.

Blokáda angiogeneze

Další nadějnou cestu představuje **blokáda nádorové angiogeneze**. Do současné doby bylo identifikováno více než 25 cytokinů, jejich receptorů a dalších působků účastnících se tzv. angiogenní kaskády. V případě nádorů CNS hrají významnou roli zejména **vasculární endotelální růstový faktor (VEGF)**, **bazický fibroblastový růstový faktor (bFGF)**^(63, 64).

Naše dosavadní zkušenosti se opírají zejména o preklinické testování. **Protilátka DC101** blokuje receptor 2 pro VEGF, podobně jako molekula s označením **SU5416**. Jinou strategií namířenou proti VEGF představují různé „anti-sense“ molekuly, či genová terapie⁽⁶³⁾. Synteticky byl připraven **analog endostatinu** (fyziologický antagonist angiogeneze), protinádorový efekt byl popsán in vitro i na zvířecích modelech⁽⁶⁵⁾. Antiangiogenní potenciál mají také tzv. inhibitory receptorových tyrozin kináz zmíněné výše v textu, například **imatinib (STI-571, Gleevec)** blokuje PDGF receptor, či látka **ZD1839 (Iressa)**, inhibitor receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR)⁽⁶³⁾.

Thalidomide, historicky nechvalně známý teratogen, byl v poslední době rehabilitován pro svoji schopnost inhibovat VEGF a bFGF, což bylo potvrzeno u studií s gliomy vysokého stupně malignity⁽⁶⁴⁾, potenciál ve vztahu k ĚN CNS je předmětem budoucího výzkumu.

Inhibice angiogeneze byla též prokázána u některých **cytostatik**, jsou-li tato podávána v nižším a dlouhodobém chronickém dávkování (tzv. **metronomické**), než je obvyklé při konvenční chemoterapii. **Temozolomid** vykazuje slibnou efektivitu pokud je podáván v nízkých dávkách denně a dlouhodobě (zejména společně s radioterapií) u pacientů s nově diagnostikovaným medulloblastomem^(50, 64).

Klinické užití antinogenní chemoterapie ještě musí být plně ověřeno. Je možné se zmínit například o dvou studiích iniciovaných americkým Dana-Farber Cancer Institute, z nichž jedna je pediatrická. Jde o podávání kombinace thalidomidu (inhibuje VEGF a bFGF), celecoxibu (inhibuje COX-2), perorálního etoposidu (inhibuje topoizomerázu II) a cyklofosfamidu (alkylace DNA). Pediatrická studie u dětí s nádory CNS byla zkompletována se slibnými výsledky a v současnosti je na jejím základě připravován design kooperativní multicentrické studie pod záštitou COG^(47, 54).

Závěrem

Minulá desetiletí přinesla nesporné úspěchy v léčbě dětí s medulloblastomem, který se změnil z nemoci prakticky neléčitelné na nemoc v řadě případů kurabilní. Velkým

posunem bylo zavedení multimodální chemoterapie, což umožnilo redukci radioterapie (a tím i pozdních následků) a také zlepšení ukazatelů přežití. Další významný posun k lepšímu však při použití konvenční onkologické terapie není možný, tento přístup již zřejmě dosáhl svého terapeutického maxima.

Poznání nádorové biologie na molekulární úrovni představuje slibný směr do budoucnosti. Cílem je schopnost identifikovat

řadu rizikových znaků a tím rizikového pacienta jako takového. Snad je před námi cesta k léčbě na molekulární úrovni, která by (v kombinaci s konvenčním přístupem) mohla představovat skutečně multimodální terapii s redukovanou toxicitou a zásadně lepšími výsledky.

Práce byla částečně podpořena grantem IGA MZ ČR, NR 9125-4

Literatura

1. Stiller CA, Nectoux J. International incidence of childhood brain and spinal tumours. *Int J Epidemiol* 1994, 23, 458-464.
2. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Chapter 8, Embryonal tumours. Lyon, IARC Press 2000, 123-148.
3. Linet MS, Ries SA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series, recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91, 1051-1058.
4. Thorne RN, Pearson AD, Nicoll JA, et al. Decline in incidence of medulloblastoma in children. *Cancer* 1994, 74 3240-3244.
5. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children, conclusions from the Children's Cancer Group randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1999, 17, 832-845.
6. Chan AW, Tarbell NJ, Black PM, et al. Adult medulloblastoma. Prognostic factors and patterns of relapse. *Neurosurgery* 2000, 47, 623-631.
7. Strother DR, Pollack IF, Fisher PG, et al. Tumors of the central nervous system. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and practice of pediatric oncology (ed 4). Philadelphia, PA, Lippincott Williams and Wilkins 2002, 751-824.
8. Segall MD, Batnitsky S, Zee CS, et al. Computed tomography in the diagnosis of intracranial neoplasm in children. *Cancer* 1985, 56, 1748.
9. Cohen BH, Bury E, Packer RJ, et al. Gadolinium-DTPA enhanced magnetic resonance imaging in childhood brain tumors. *Neurology* 1989, 39, 1178.
10. Fouladi M, Gajjar A, Boyett JM, et al. Comparison of CSF cytology and spinal magnetic resonance imaging in the detection of leptomeningeal disease in pediatric medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol* 1999, 17, 3234-3237.
11. Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr. An operative staging system and megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 1969, 93, 1351-1359.
12. Laurent JP, Chang CH, Cohen ME. A classification system for primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma) of the posterior fossa. *Cancer* 1985, 56, 1807-1809.
13. Bouffet E, Gentet JC, Doz F, et al. Metastatic medulloblastoma: The experience of the French Cooperative M7 Group. *Eur J Cancer* 1994, 10, 1478-1483.
14. Pietsch T, Waha A, Koch A, et al. Medulloblastomas of the desmoplastic variant carry mutations of the human homologue of drosophila patched. *Cancer Res* 1997, 57, 2085-2088.
15. Brown HG, Kepner JL, Perlman EJ, et al. „Large cell/anaplastic“ medulloblastomas: A pediatric oncology group study. *J Neurosurg* 2000, 93, 857-865.
16. Eberhart CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, et al. Histopathologic grading of medulloblastomas: A Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 2002, 94, 552-560.
17. Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M, et al. Prediction of central nervous system embryonal tumor outcome based on gene expression. *Nature* 2002, 415, 436-442.
18. Gilbertson RJ, Pearson AD, Perry RH, et al. Prognostic significance of the c-erbB-2 oncogene product in childhood medulloblastoma. *Br J Cancer* 1995, 71, 473-477.
19. Groszer MA, Janss AJ, Fung K, et al. TrkC expression predicts a good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors. *J Clin Oncol* 2000, 18, 1027-1035.
20. Gilbertson RJ, Perry RH, Kelly PJ, et al. Prognostic significance of her2 and her4 coexpression in childhood medulloblastoma. *Cancer Res* 1997, 57, 3272-3280.
21. Herms J, Neidt I, Luscher B, et al. C-myc expression in medulloblastoma and its prognostic value. *Int J Cancer* 2000, 89, 395-845.
22. Groszer MA, Hogarty MD, Janss AJ, et al. Myc messenger RNA expression predicts survival outcome in childhood primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. *Clin Cancer Res* 2001, 7, 2425-2433.
23. Liu J, Guo L, Luo Y, et al. All trans-retinoic acid suppresses *in vitro* growth and down-regulates *Lif* gene expression as well as telomerase activity of human medulloblastoma cells. *Anticancer Res* 2000, 20, 2659-2664.
24. Biegel JA. Cytogenetics and molecular genetics of childhood brain tumors. *Neurooncology* 1999, 1, 139-151.
25. Packer RJ, Rood BR, MacDonald TJ. Medulloblastoma: Present concepts of stratification into risk groups. *Pediatr Neurosurg* 2003, 39, 60-67.
26. Geyer JR, Zeltzer PM, Boyett JM, et al. Survival of infants with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight drugs in 1 day: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1994, 12, 1607-1615.
27. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM et al. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: A report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 1996, 38, 265-271.
28. Pomeroy SL, Sturla LM. Molecular biology of medulloblastoma therapy. *Pediatr Neurosurg* 2003, 39, 299-304.
29. Fisher PG, Burger PC, Eberhart CG. Biologic risk stratification of medulloblastoma: The real time is now. *J Clin Oncol* 2004, 22, 971-974.
30. Tait DM, Thorton-Jones H, Bloom HJ, et al. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma, the first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer* 1990, 26, 464-469.
31. Evans AE, Jenkin RDT, Sposto R et al. The treatment of medulloblastoma. Results of prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg* 1990, 72, 572-582.
32. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM et al. Prognostic factors in children with supratentorial (nonpineal) primitive neuroectodermal tumors. A neurosurgical perspective from the Children's Cancer Group. *Pediatr Neurosurg* 1995, 22, 1-7.
33. Pollack IF, Polinko P, Albright AL, et al. Mutism and pseudobulbar symptoms after resection of posterior fossa tumors in children: Incidence and pathophysiology. *Neurosurgery* 1995, 37, 885-893.
34. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, et al. Low-stage medulloblastoma: Final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol* 2000, 18, 3004-3011.
35. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 1994, 81, 690-698.
36. Packer RJ, Meadows AT, Rorke LB, et al. Long-term sequelae of cancer treatment on the central nervous system in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1987, 15, 241-253.
37. 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, 2127-2136.
38. Carrie C, Muracciole X, Gomez F, et al. Conformal radiotherapy, reduced boost volume, hyperfractionated radiotherapy, and online quality control in standard-risk medulloblastoma without chemotherapy: Results of the French M-SFOP 98 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 63, 711-716.
39. Huang E, Teh BS, Strother DR, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: Early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, 52, 599-605.
40. Mason WP, Grovas A, Halpern S, et al. Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. *J Clin Oncol* 1998, 16, 210-221.
41. Štěrbá J, Dembická D, Kořístek Z, Šlampa P. Vysoko dávkovaná chemoterapie s podporou hemopoetických kmenových buněk v léčbě vysoce rizikových maligních nádorů centrálního nervového systému u dětí. *Čs pediatrie* 2000, 55, 28-32.
42. 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. *J Clin Oncol* 2001, 19, 2696-2704.
43. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for non-metastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study. *J Clin Oncol* 2003, 21, 1581-91.
44. Kunschner LJ, Kuttesch J, Hess K, et al. Survival and recurrence factors in adult medulloblastoma: The M.D. Anderson cancer center experience from 1978 to 1998. *Neurooncology* 2001, 3, 167-173.
45. Bailey CC, Gnekow A, Welles S, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO), SIOP II. *Med Pediatr Oncol* 1995, 25, 166-178.

46. Gentet JC, Bouffet E, Dotz F, et al. Preirradiation chemotherapy including „eight drugs in 1 day“ regimen and high dose methotrexate in childhood medulloblastoma: Results of the M7 French Cooperative Study. *J Neurosurg* 1995, 82, 608-614.
47. <http://www.childrenoncologygroup.com>
48. <http://www.curesearch.org/parentsfamilies/protocols>
49. Tarbell NJ, Friedman H, Kepner J, et al. Outcome for children with high stage medulloblastoma, Results of the Pediatric Oncology Group 9031. Proceeding of the 42nd Annual ASTRO Meeting. *Int J Radiat Oncol. Biol Phys* 2000, 48, 179.
50. Štěrba J, Pavelka Z, Šlampa P. Metronomic temozolomide together with radiotherapy is well tolerated treatment with promising efficacy in children with high-risk brain tumors. *Neoplasma* 2002, 49, 117-120.
51. Rood BR, MacDonald TJ, Packer RJ. Current treatment of medulloblastoma: Recent advances and future challenges. *Semin Oncol* 2004, 31, 666-675.
52. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993, 328, 1725-1731.
53. Kalifa C, Raquin MA, Bouffet E, et al. Chemotherapy without irradiation (RT) in medulloblastoma patients younger than three. *Child's Nerv System*. 1998, 14, 472.
54. <http://www.pbtc.org>
55. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005, 352, 978-986.
56. Dunkel IJ, Boyett JM, et al. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. *Children's Cancer Group. J Clin Oncol* 1998, 16, 222-228.
57. Finlay, JL Goldman S, Wong MC, et al. Pilot study of high-dose thiotepa and etoposide with autologous bone marrow rescue in children and young adults with recurrent CNS tumors. *The Children's Cancer Group. J Clin Oncol*. 1996, 14, 2495-2503.
58. Packer RJ, Sutton LN, et al. A prospective study of cognitive function in children receiving whole-brain radiotherapy and chemotherapy: 2-years results. *J Neurosurg* 1989, 70, 707-713.
59. Ris MD, Packer RJ, Goldwein J, et al. Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: A Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2001, 19, 3470-3476.
60. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, 87, 3136-3141
61. Packer RJ, Boyett JM, Janss AJ, et al. Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: Use and effect on tumor control. *J Clin Oncol* 2001, 19, 480-487.
62. Goldstein AM, Yuen J, Tucker MA. Second cancers after medulloblastoma: Population-based results from the United States and Sweden. *Cancer Causes Control* 1997, 8, 865-871.
63. Fisher MJ. Anti-angiogenic agents for the treatment of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am*, 2002, 12, 477-499.
64. Gilbertson RJ. Medulloblastoma: signalling a change in treatment. *Lancet Oncol* 2004, 5, 209-218.
65. Eder JP, et al. Phase I clinical trial of recombinant human endostatin administered as a short intravenous infusion repeated daily. *J Clin Oncol*, 2002, 20, 3772-3784.
66. Bello, et al. Low-dose chemotherapy combined with an antiangiogenic drug reduces human glioma growth in vivo. *Cancer Res*, 2001, 61, 7501-7506.

Došlo: 4. 11. 2005
Prijato: 25. 1. 2006