

Meduloblastom u dječjoj dobi

Miroslav Gjurašin, Filip Jadrijević Cvrle, Ljiljana Popović, Đurđica Moscatello,
Vlasta Đuranović, Vlatka Mejaški Bošnjak*

Meduloblastom je najčešći među zloćudnim tumorima mozga u dječjoj dobi. Multimodalno liječenje danas obuhvaća kirurški zahvat, kemoterapiju i radioterapiju. Uspješno kirurško uklanjanje tumora preduvjet je za učinkovito onkološko liječenje i konačno izlječenje. Na osnovi postignute opsežnosti kirurške operacije, životne dobi pri postavljanju dijagnoze i prisutnosti metastaza, bolesnici se dijele u skupinu standardnog i skupinu povišenog rizika. Bolesnici standardnog rizika nakon operacije primaju kemoterapiju i kraniospinalno zračenje, a bolesnici povišenog rizika nakon operacije primaju sličnu terapiju, ali s višim dozama zračenja. Djeca mlađa od 3 godine nakon operacije primaju samo kemoterapiju u visokim dozama, a izbjegava se zračenje zbog negativnih učinaka na daljnji neuromotorički razvoj i kognitivne funkcije. Posljednjih godina postoji stalan napredak u molekulskim istraživanjima meduloblastoma. Tako se novim genskim metodama utvrdilo postojanje četiriju osnovnih molekulskih podskupina meduloblastoma (SHH, WNT, podskupina C i podskupina D), koje su u izravnoj korelaciji s patohistološkim nalazima, kliničkim tijekom i prognozom bolesti. Djeca s WNT molekulskom podskupinom imaju najbolje preživljenje i dobre rezultate liječenja, dok djeca s molekulskom podskupinom C imaju najlošiju prognozu. Stoga bi djeci s podskupinom WNT moglo koristiti smanjenje u količini primjene standardnog režima liječenja, radi smanjenja toksičnih učinaka na neurokognitivni ishod liječenja, dok bi djeci s podskupinom C mogao koristiti agresivniji pristup u liječenju. Primjenjujući nove metode klasifikacije temeljene na molekulskim podskupinama meduloblastoma i ciljnu terapiju za svakog pojedinog bolesnika, bolesnici s boljom molekulskom prognozom mogli bi izbjeći nepotrebne agresivne postupke liječenja, a time i štetne neurološke i kognitivne posljedice, što bi bitno unaprijedilo rezultate liječenja.

Ključne riječi: meduloblastom

UVOD

Meduloblastom je zloćudni brzorastući tumor koji nastaje iz primitivnih nerazvijenih embrionalnih stanica malog mozga, najčešće u medijalnoj ravnini u području vermis i krova IV. mozgovne klijetke. Meduloblastom obuhvaća 20% svih tumora mozga u dječjoj dobi, najčešći je među zloćudnim tumorima mozga u dječjoj dobi i po učestalosti prvi od in-fratentorijskih tumora djece (1). Incidencija je nešto ispod 2 osobe na 1 milijun stanovnika, 10 puta je češći u djece nego u odraslih, malo je češći u muškog spola. Incidencija je najveća u dobi od treće do pete godine života i potom se smanjuje. Prema životnoj dobi 85% meduloblastoma dječje dobi otkrije se prije 15. godine života, a čak 20% prije 2. godine (1, 2).

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Hrvatskoj se na godinu otkriva približno 45-50 svih novih tumora mozga u djece mlađe od 18 godina, većinom zlo-

ćudnih. Velika većina tumora mozga u djece pogodna je za neurokirurško liječenje. Svake godine u RH može se očekivati približno 8-10 novih bolesnika dječje dobi s meduloblastomom. Za našu zemlju to je razmjerno rijetka patologija, a liječenje tumora u mozgu bolesnika dječje dobi ima svoje specifičnosti i u mnogim detaljima se značajno razlikuje od liječenja tumora u mozgu bolesnika odrasle životne dobi. Liječenje tumora mozga u dječjoj dobi složen je, zahtjevan i odgovoran medicinski postupak, koji se može optimalno provoditi samo u visokospecijaliziranim ustanovama za ovakve bolesnike.

* Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Miroslav Gjurašin, dr. med., Neurokirurški odjel, Referentni centar za solidne tumore dječje dobi MZ RH, Klinika za dječju kirurgiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, e-mail: miro.gjurasin@usa.net

Primljeno/Received: 22. 2. 2013., Prihvaćeno/Accepted: 13. 3. 2013.

Lokacija meduloblastoma u djece najčešće je vermis (75%), manje česta obuhvaća medijalni dio hemisfere malog mozga, a najrjeđa lokacija u dječjoj dobi je lateralni dio cerebelarne hemisfere, gdje meduloblastom može imati više cističnu konzistenciju, i to uglavnom kod veće djece (3). Rastom meduloblastoma najčešće dolazi do izravnog širenja tumora u cisternu magnu, cerebelarne pedunkule, krov IV. mozgovne klijetke, moždano deblo, cervikalnu medulu, a u malog broja djece meduloblastom se kroz hemisferu malog mozga može proširiti do tentorija, ispuniti pontocerebelarni kut ili se spustiti do ruba foramen magnuma. Ako tumor iz vermis a i krova značajno protrudira u područje IV. mozgovne klijetke, moguća je blokada putova kojima protječe likvor i razvoj opstruktivnog hipertenzivnog hidrocefalusa. Meduloblastom ima tendenciju širenja kroz likvorske prostore, što dovodi do metastaza ispod mekih mozgovnih opni malog ili velikog mozga (leptomeningealna diseminacija), uz kralježničnu moždinu te duž likvorskog prostora kralježničnoga kanala (3, 4). Metastaze meduloblastoma izvan središnjeg živčanog sustava ekstremno su rijetke (3).

Histogeneza meduloblastoma do danas nije u cijelosti razjašnjena, a hipoteze obuhvaćaju nastanak u vanjskom granularnom sloju malog mozga, moguć nastanak u *velum medulare posterior* te nastanak od više tipova stanica (3, 4).

Patohistološki klasifikacija meduloblastoma iz 2007. prema WHO-u dijeli ove tumore na meduloblastom velikih stanica, anaplastični meduloblastom s opsežnom nodularnošću, dezmozoplastični/nodularni, te vrlo rijetke inačice medulomioblastom i melanotički meduloblastom (5, 6). Ovom klasifikacijom došlo je i do korekcije prijašnjeg shvaćanja, tako da su sad meduloblastom i PNET klasificirani odvojeno, kao zasebni tumorski entiteti unutar skupine embrionalnih tumora (6).

Iako nisu pronađeni predisponirajući čimbenici koji bi uzrokovali razvoj meduloblastoma u djece, smatra se da ulogu imaju određena rijetka genetski determinirana obilježja unutar tumorskih stanica koja obuhvaćaju ekspresiju onkogenog OTX2. Ekspresija onkogenog ErbB2 i cMYC povezana s najlošijom prognozom (7). Loš prognostički marker je FSTL5 (8). Suprotno tome, ekspresija receptora za TrkC ili neurotrofin-3 povezana je s povoljnim ishodom liječenja (9).

Sveukupni napredak medicine omogućio je da se od meduloblastoma, koji je prije 50 godina bio neizlječiva bolest, danas izliječi 70% bolesnika (10). Ipak, u dva posljednja desetljeća napredak u liječenju meduloblastoma stagnira, a uzrok tome mogao bi biti taj što je današnja klinička praksa, temeljena na kliničkoj stratifikaciji bolesnika u dvije skupine, dosegla svoj maksimum učinkovitosti. Danas se shvaća kako je potrebno pronaći način za poboljšanje uspjeha liječenja i istodobno smanjenje dugotrajnih citotoksičnih učinaka i

nuspojava kemoterapije, a to se može postići uvođenjem biološke ciljne terapije, po mogućnosti individualizirane.

U tom smjeru značajan napredak postignut je istraživanjima genske ekspresije tumorskih stanica. Utvrđeno je da meduloblastom nije jedinstvena bolest, već obuhvaća do danas poznate 4 osnovne molekulske podskupine: WNT (wingless), SHH (sonic hedgehog), podskupinu C te podskupinu D (8, 11, 12, 13). Ove podskupine pokazuju međusobno različita genska, transkripcijska, klinička i prognostička obilježja (14). Na osnovi genske analize pojedinih transkriptoma na uzorcima tkiva meduloblastoma (8), za pojedine molekulske podskupine utvrdila se izravna klinička i biološka korelacija: WNT ima izvrstan ishod liječenja, SHH i podskupina D udruženi su s intermedijarnim preživljenjem, dok je podskupina C (nazvana još i MYC podtip zbog visoke razine MYC ekspresije) u korelaciji s visokoagresivnim ponašanjem meduloblastoma (11). Ovdje treba posebno naglasiti da iako su podskupine SHH i WNT vrlo dobro istražene, one obuhvaćaju samo manji udio unutar skupine meduloblastoma, a još se i danas malo zna o podskupinama C i D koje su u podlozi najbrojnijih i najagresivnijih oblika meduloblastoma (15, 16).

Nadalje, uspoređujući obilježja ovih molekulskih podskupina s ranije poznatim patohistološkim tipovima meduloblastoma, utvrdilo se da su obilježja navedenih molekulskih podskupina u kliničkoj i prognostičkoj korelaciji s rezultatima imunohistokemijskih svojstava pojedinih podtipova meduloblastoma prema ranijim klasifikacijama. Ove spoznaje znače krupan korak prema uvođenju novih oblika liječenja meduloblastoma, koje bi bilo maksimalno individualizirano (17, 18). U kliničkoj praksi to bi omogućilo da se bolesnike s boljom molekulskom prognozom poštedi od pogubnih neuroloških i neurokognitivnih učinaka nepotrebne agresivne terapije (19). Radi toga pronalazak učinkovitog markera za prepoznavanje najagresivnijeg oblika meduloblastoma bio bi od najvećeg kliničkog značenja (20).

KLINIČKA SLIKA MEDULOBlastOMA

U ranom otkrivanju meduloblastoma izuzetno je važna uloga liječnika koji se prvi put susretne s bolesnikom u kojemu postoji sumnja na odstupanje u neurološkom statusu - pedijatra, neuropedijatra ili liječnika primarne zdravstvene zaštite.

Rani znaci postojanja meduloblastoma su nespecifični, subtilni i intermitentni: blaža glavobolja, letargija, iritabilnost i gubitak teka (tzv. *flu-like*) tako da se bolest u ranoj fazi često ne prepozna zbog pogriješnog pripisivanja kliničke slike virusi ili gastrointestinalnim poteškoćama. Stoga je vrijeme do postavljanja dijagnoze često duže od 3 mjeseca, a do tada tumor naraste do većih dimenzija. Tumorski rast u IV.

mozgovnu klijetku dovodi do blokade protoka likvora i razvoja hidrocefalusa, što se klinički manifestira ranim znakovima povišenog intrakranijskog tlaka: glavoboljama, mučninama, povraćanjem i letargijom. Klinička slika meduloblastoma razlikuje se u pojedinoj životnoj dobi (21).

U dojenčadi i male djece tumor može dovesti do iritabilnosti, odbijanja hrane s gubitkom na masi i zastojem u somatskom rastu, ubrzanog rasta glave (makrocefalija) zbog otvorenih kranijalnih sutura s napetošću velike fontanele ili bez nje, promjenama u ponašanju, ravnodušnošću, nezainteresiranošću za okolinu te devijacije očnih jabučica izrazito prema dolje, bez mogućnosti usmjeravanja pogleda prema gore (znak zalazećeg sunca).

U starije djece moguće je jutarnje buđenje s glavoboljom i karakterističnim povraćanjem bez prethodne mučnine, nakon čega dolazi do postupnog olakšanja i normalnog nastavka dnevnih aktivnosti. Glavobolja može biti pojačana kod kašlja ili fizičkog naprezanja. S daljnjim tumorskim rastom pojačavaju se glavobolja, povraćanje i pospanost, uz pojavu vrtoglavice i znakova zahvaćanja funkcija malog mozga: nestabilnost u hodu, učestala padanja, poremećaj ravnoteže, kretanja, koordinacije, progresivna ataksija prvenstveno donjih ekstremiteta, nespretan i teturav hod na široj osnovi, dvoslike, nistagmus, esotropija (uvrtanje jednog oka kao oblik konvergentnog strabizma), poteškoće govora, pisanja i fine motorike. Kod progresije hidrocefalusa dolazi do istezanja *n. abducens* s posljedičnom paralizom pogleda u stranu uz razvoj dvoslika. Kod nastanka zastojne papile česti su poremećaji vidne funkcije i mutan vid. Kod infiltracije struktura moždanog debla nastaju deficiti funkcije moždanih

živaca: slabost lica po tipu centralne faciopareze, šum u uhu, slabost sluha te gubitak koordinacije pokreta očiju. Kod izravnog širenja tumora u akvedukt može nastati pritisak na *n. trochlearis* s posljedičnim kompenzatornim nagibanjem glave u stranu, što treba jasno razlikovati od tortikolisa.

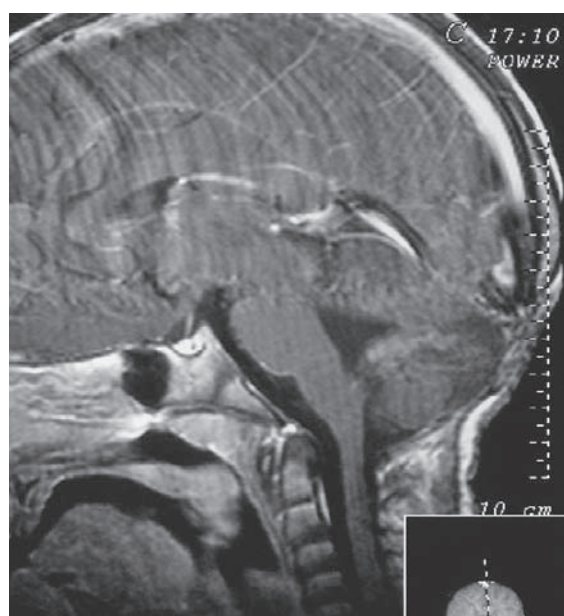
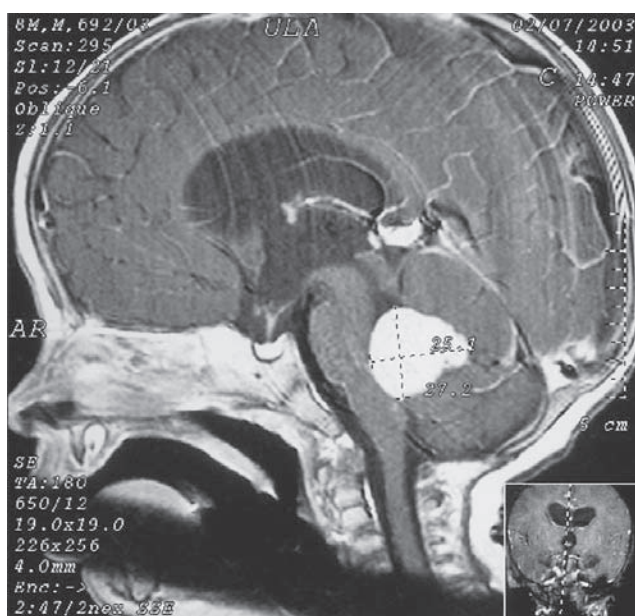
U malog broja djece meduloblastom može biti lociran atipično lateralno u hemisferi maloga mozga i rastom doprijeti do ruba *foramen magnuma*, ili uzrokovati hernijaciju tonzila malog mozga kroz *foramen magnum*, što uzrokuje bolove u vratu, meningealnu iritaciju, tvrdoću mišića uz vratnu kralježnicu, krivo držanje glave i tortikolis. Moguća je ipsilateralna dizimetrija u pokusima cerebelarne koordinacije, lateralizacija funkcije ruke ili noge, a kod prodora tumora u pontocerebelarni kut može nastati slabost lica po tipu periferne faciopareze uz gubitak sluha. Meduloblastom rijetko izaziva konvulzije.

U školske djece česte su intermitentne glavobolje, umor, promjene osobnosti, popuštanje u školskim obvezama i učenju (21, 22, 23).

Metastaze kroz likvorske prostore mozga i kralježninog kanala mogu zahvatiti funkcije moždanih živaca na bazi mozga, spinalnih živčanih korijenova ili kralježničnu moždinu, s posljedičnim umorom, bolovima u leđima, slabošću ekstremiteta zbog radikulopatije te poremećaja kontrole mokrenja i stolice (24).

NEURORADIOLOGIJSKA OBRADA

Dijagnostika izbora za meduloblastom je MR mozga s kontrastom, koji prikazuje meduloblastom kao dobro ograni-



SLIKA 1. MR izglad meduloblastoma prije i nakon radikalne operacije, snimka u T1 vremenu s kontrastom. Lijevo: prije operacije tumor se prikazuje kao homogena solidna masa unutar IV. mozgovne klijetke koja dobro imbibira kontrast. Desno: nakon operacije nema znakova postojanja tumora.

čenu solidnu masu s peritumorskim edemom, koja ima tendenciju utiskivanja, potiskivanja ili ispunjavanja IV. mozgovne klijetke iz područja krova prema ventralno, hipointenzivnu u T1 vremenu, s dijelom heterogenom imbibicijom kontrasta, heterogenu u T2 vremenu, FLAIR hiperintenzivnu i ograničene difuzije na DWI (Slika 1). Katkad meduloblastom izravno uraštava u moždano deblo. U djece vrlo rijetko obuhvaća lateralni cerebelum, pontocerebelarni kut te lateralni rub *foramen magnum* (25). U nekoliko posljednjih godina MR snimanje gotovo je u potpunosti istisnulo prije rasprostranjeno CT snimanje u dijagnostici meduloblastoma. No u svakodnevnoj kliničkoj praksi svjedoci smo da se u brojnim regionalnim centrima koji ne posjeduju MR dijagnostiku rutinski obavlja snimanje CT mozga i otkrije solidna tumorska masa u stražnjoj lubanjskoj jami u projekciji IV. moždane komore, koja dobro imbibira kontrast i često je udružena s razvojem hipertenzivnog opstruktivnog hidrocefalusa. S obzirom na povišene rizike i potrebno iskustvo za anesteziranje djece, čak i u centrima koji posjeduju MR dijagnostiku često ne postoje uvjeti za anesteziranje male djece s kliničkom slikom povišenog intrakranijskog tlaka, pa se takva djeca radi veće sigurnosti upućuju na daljnju obradu u centre koji uz MR dijagnostiku imaju i odgovarajuću dječju anesteziju.

TERAPIJA MEDULOBlastOMA U DječJOJ DOBI

Meduloblastom se počinje liječiti neurokirurškom operacijom radi uklanjanja tumorske mase u cijelosti ili koliko je maksimalno moguće, a potom slijedi onkološko liječenje koje obuhvaća kemoterapiju i radioterapiju (26). Liječenje meduloblastoma je dugotrajan timski rad neurokirurga, onkologa, anesteziologa, neuropedijatra, radiologa, intenzivista, neonatologa, pedijatra, oftalmologa, fizijatra, fizioterapeutske tima radi provođenja mjera fizikalne terapije, kao i cjelokupnog medicinskog osoblja uključenog u rad s bolesnikom na odjelu, u jedinici intenzivnog liječenja, u operacijskoj dvorani, za vrijeme radioloških snimanja te provođenja kemo/radioterapije. Neizostavni dio liječenja je psihološka potpora neuropsihologijskog tima koja se pruža bolesnicima, roditeljima i prema potrebi drugoj rodbini djeteta s meduloblastomom.

NEUROKIRURŠKO LIJEČENJE MEDULOBlastOMA

Neurokirurška operacija meduloblastoma u djece izuzetno je složen, zahtjevan i rizičan klinički postupak, koji obuhvaća cijeli niz radnji i vještina kojima je cilj ukloniti tumor u cijelosti ako je to moguće, odnosno maksimalno ga reducirati u slučajevima kada tumor prodire u najvitalnije dijelove mozga kao što su moždano deblo u području dna IV. mozgovne klijetke – *medula oblongata* i *pons* (21). Pri tome je imperativ

zahvat obaviti tako da se očuvaju koliko je najviše moguće sve postojeće djetetove neurološke funkcije. Uspješna radikalna operacija kojom se tumor u cijelosti ukloni jedan je od glavnih prognostičkih čimbenika za ishod liječenja (10).

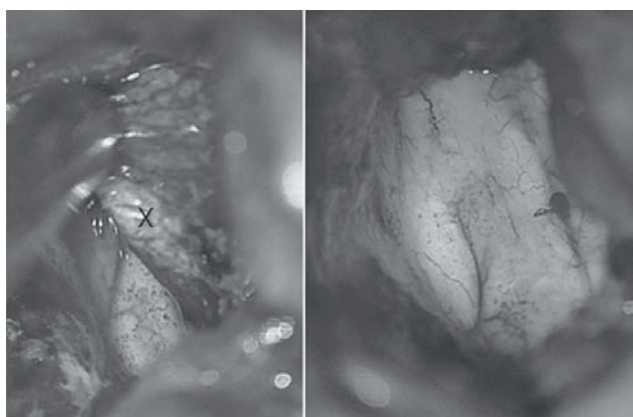
S obzirom na bitne razlike u izvođenju operacija tumora mozga u djece i odraslih, operacije tumora mozga u djece izvode se samo u visokospecijaliziranim centrima, gdje postoji medicinski kadar s najboljim iskustvom za ovu problematiku. Zbog malog volumena cirkulirajuće krvi, izvođenje operacija tumora mozga u male djece, pogotovo u djece mlađe od 2 godine, izuzetno je rizično i sasvim specifično. Tu je uloga iskusnog dječjeg anesteziologa od najveće važnosti za uspješno odvijanje zahvata, prvenstveno radi očuvanja cirkulirajućeg volumena, stabilnih kardiovaskularnih funkcija tijekom vađenja tumora te osiguranja stabilne oksigenacije zdravog tkiva mozga i drugih vitalnih organa za vrijeme i nakon operacije.

U svih bolesnika uvodi se preoperativna antiedemska terapija dexametasonom, čime se tijekom idućih nekoliko dana mozak priprema za operaciju tumora. Ako je tumor svojim rastom doveo do blokade u protoku likvora, razvit će se opstruktivski hipertenzivni hidrocefalus koji najčešće ne zahtijeva neurokirurško liječenje, jer nakon operacijskog uklanjanja tumora u većine bolesnika dolazi do povlačenja hidrocefalusa. Rijetko je prije operacije tumora potrebna ugradnja sustava unutrašnje ventrikuloperitonealne drenaže likvora, sustava vanjske drenaže likvora (27, 28), odnosno endoskopska treća ventrikulostomija (29). Ako je indicirano prije same operacije tumora, operativno liječenje hidrocefalusa u bolesnika s meduloblastomom dovodi do trenutačnog smanjenja povišenog intrakranijskog tlaka, relaksiranja mozga i poboljšanja neurološkog statusa. No s druge strane postoje rizici ugradnje sustava za likvorsku drenažu kad zbog naglog smanjenja povišenog intrakranijskog tlaka može vrlo rijetko nastati krvarenje unutar tumora s prodorom u mozgovne klijetke s ascendentnom transtentorijskom hernijacijom ili bez nje (30). Izuzetno rijetko moguće je metastaziranje stanica meduloblastoma putem katetera ventrikuloperitonealne drenaže iz mozgovnih klijetki u abdomen (31, 32). Stoga je suvremeni stav da liječenje hidrocefalusa prije operacije meduloblastoma većinom nije potrebno. Jedino ako hidrocefalus perzistira nakon operacije meduloblastoma, pristupa se njegovu liječenju (33).

Operacija meduloblastoma obuhvaća osteoplastičku subokcipitalnu kraniotomiju u pronacijskom ležećem položaju na trbuhu uz ekspaniranu zatiljnu regiju (Slika 2.). Položaj bolesnika na operacijskom stolu dodatno se modificira i prilagođava svakom bolesniku ponaosob, ovisno o životnoj dobi, smještaju tumora i načinu planiranja i izvođenja operativnog zahvata. U male djece dodatno se osigurava položaj



SLIKA 2. Priprema bolesnika za neurokirurški zahvat meduloblastoma u Klinici za dječju kirurgiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klaićeva.



SLIKA 3. Mikrokirurški izgled meduloblastoma *in situ* za vrijeme operacije: Lijevo: uklanja se tumorsko ljubičasto dobro prokrvljeno tkivo (označeno simbolom "X") sklono krvarenju i u nekim dijelovima dobro ograničeno od okolnog tkiva malog mozga. Desno: nakon radikalnog uklanjanja tumora ostaje prazna IV. mozgovna klijetka i intaktna *fossa rhomboidea*. Fotografija snimljena preko operacijskog mikroskopa Zeiss NC4, Klinika za dječju kirurgiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klaićeva. Povećanje 16x, fokus 25.

glave s obzirom na nježnu koštanu građu lubanje, pazeći pritom da se izbjegne stvaranje dekubitalnih ozljeda kože glave, tijela i ekstremiteta za vrijeme višesatne operacije.

Ovisno o iskustvu operatera te lokaciji i rasprostranjenosti meduloblastoma, u najvećem broju bolesnika moguće je pomnim radom u mikrokirurškoj tehnici ukloniti tumor u cijelosti (Slika 3.). U operaciji se tipičan meduloblastom prikazuje kao tamnoljubičasto dobro prokrvljeno tkivo mekše konzistencije, mjestimice žilave strukture, s malim cistama unutar tumora ili zonama starijeg krvarenja. U djece je vrlo rijedak policistični meduloblastom s raznim tekućim sadržajem unutar pojedinih tumorskih cista. Iako meduloblastom nema ovojnicu, tumorska stroma je kompaktna i

najčešće postoji izraženo granično područje prema okolnom tkivu. Ako ventralni rub tumora ne infiltrira već samo dodiruje strukture mozgovnog debla u području IV. mozgovne klijetke, tumor se može ukloniti radikalno u cijelosti, služeći se operacijskim mikroskopom. Ovo se u praksi vidi kod tipičnih meduloblastoma koji polaze iz krova IV. mozgovne klijetke i tu je prognoza za potpuno izlječenje najbolja. No ako postoji tumorska infiltracija mozgovnog debla u području IV. klijetke, taj dio tumora nije moguće ukloniti zbog opasnosti od pogoršanja neuroloških funkcija, disanja, gutanja, motorike i u konačnici nepovoljnog ishoda operacije. U takvoj situaciji treba ukloniti svu tumorsku masu koja se nalazi izvan mozgovnog debla, a preostali manji dio koji se ostavlja unutar njega nastavlja se tretirati onkološkim metodama. Najnepovoljniji intraoperativni nalaz je leptomeningealna diseminacija, kad je meduloblastom već na početku liječenja u trenutku operacije tumora infiltrirao subarahnoidne prostore hemisfera malog mozga, kralježničkog kanala ili mozgovnog debla. Ovdje kirurški radikalitet nije moguć, a prognoza je najlošija. Na kraju operacije, za potrebe daljnje kemoterapije, ugrađuje se potkožni Ommaya rezervoar, čiji se intratekalni kateter uvede izravno u postraničnu mozgovnu klijetku. Nakon operativnog uklanjanja tumora u idućim tjednima i mjesecima dolazi do reekspanzije tkiva malog mozga, koje je zbog tumora bilo potisnuto i komprimirano, a sad se postupno vraća na svoje mjesto, uz poboljšanje u neurološkom statusu. U 40% bolesnika nakon agresivnog operacijskog zahvata razvija se novi neurološki deficit različitog stupnja, što se većinom postupno oporavlja u idućim tjednima i mjesecima (gutanje, mutizam, cerebelarna disfunkcija, supranuklearne pareze kranijalnih živaca, hemipareza), no katkad je zaostali neurološki deficit pojedinih funkcija trajan (34, 35).

ONKOLOŠKO LIJEČENJE MEDULOBlastoma

Onkološko liječenje meduloblastoma provodi se nakon operativnog zahvata, uz prethodno MR snimanje mozga i kralježničkog kanala u roku od 72 sata nakon operacije, kako bi se utvrdilo postoji li rezidua tumora. Klinička stratifikacija rizika danas u kliničkoj praksi dijeli bolesnike u 2 skupine. Prvu skupinu čine bolesnici standardnog rizika, a to su oni stariji od 3 godine života, u kojih je tumor operativno uklonjen u cijelosti i koji kod postavljanja dijagnoze nisu imali metastaza. Drugu skupinu s visokim rizikom čine svi ostali bolesnici.

Prognostički kriteriji prema Changu u izravnoj su korelaciji s ishodom liječenja (Tablica 1.) (36, 37). Postoperativno liječenje djeteta do četiri godine isključivo je citostatsko (intravensko i intratekalno-izravno u mozgovne klijetke). Ovaj pristup liječenja u ovoj dobnoj skupini iznimno je važan, jer

TABLICA 1. Prognošički čimbenici kod meduloblastoma: obilježja tumora (T) i metastaza (M); Changova stratifikacija.

T1	Tumor < 3 cm, u središnjoj ravnini, bez zahvaćanja IV. klijetke
T2	Tumor > 3 cm, djelomično zahvaća IV. klijetku
T3a	Tumor ispunjava čitavu IV. klijetku i uzrokuje hidrocefalus
T3b	Tumor polazi iz dna IV. klijetke koju ispunjava
T4	Tumor proširen u III. klijetku, mezencefalon ili vratnu medulu
M0	Bez metastaze (citološki, MR*, izvan središnjeg živčanog sustava)
M1	Tumorske stanice prisutne u likvoru
M2	Intrakranijska metastaza
M3	Metastaza u spinalnom subarahnoidnom prostoru
M4	Metastaza izvan središnjeg živčanog sustava

* magnetska rezonancija

izbjegava i odgađa radioterapiju, dok je uspješnost liječenja u usporedbi s radioterapijom identična. No ako se nalazi ostatna tumorska bolest ili ako je riječ o patohistološki nepovoljno inačici, nakon kemoterapijskog protokola potrebno je provesti lokalnu radioterapiju. Ako i nakon radioterapije postoji rezidualna bolest, slijedi kemoterapija u sklopu četiriju ciklusa. Kod metastatske bolesti u djece do četiri godine (M1-M4) provodi se inicijalno iznimno agresivno kemoterapijsko liječenje, koje uključuje dvostruku mijeloablativnu kemoterapiju s autolognom transplantacijom matičnih stanica hematopoeze periferne krvi. Potom slijedi radioterapija i eventualno neurokirurški zahvat.

Kod djece starije od četiri godine nakon operativnog zahvata slijedi konvencionalna kraniospinalna radioterapija, gdje nepovoljni tipovi kao i stadij M1 zahtijevaju veće doze zračenja. Nakon završetka zračenja slijedi kemoterapija održavanja.

Kod metastatske bolesti u djece starije od četiri godine (M2-M4), prije hiperfrakcionirane kraniospinalne radioterapije, provodi se intenzivna intravenska i intratekalna kemoterapija. Mogućnosti mijeloablativne kemoterapije u ovoj skupini djece pokazala je dosta ograničenu učinkovitost (38).

ZAKLJUČCI

Temelj današnjeg liječenja meduloblastoma ostaje uspješno operativno uklanjanje tumora (ili maksimalna redukcija ako radikalitet nije moguć), a potom onkološko liječenje koje uključuje kemoterapiju i radioterapiju. U djece mlađe od 3 godine izbjegava se zračenje zbog posebno pogubnih učinaka na kognitivni razvoj.

Unatoč značajnom napretku u liječenju meduloblastoma dječje dobi i do danas dostignutoj stopi od čak 70% potpunog izlječenja od ove zloćudne bolesti, i dalje ostaje ne-

prihvatljivo visok udio bolesnika s trajno zaostalim neurološkim ili neurokognitivnim oštećenjima.

Stoga su provedena istraživanja biološke prirode meduloblastoma, kako bi se pronašle bolje molekulske karakteristike pojedinih patohistološki i klinički različitih podtipova meduloblastoma, za koje je dosad znanstveno utvrđeno da imaju međusobno različite ishode liječenja. Tako je temeljem najnovijih istraživanja uzoraka tumorskoga tkiva putem metoda genske analize u nekoliko posljednjih godina utvrđeno postojanje četiriju različitih molekulskih podskupina meduloblastoma (SHH, WNT, podskupina C i podskupina D).

Novonastala molekulska klasifikacija meduloblastoma na ove 4 podskupine omogućava nastavak daljnjih istraživanja u smjeru uvođenja ciljane terapije, prilagođene i posebno određene za svaki od ova 4 podtipa meduloblastoma, a prema potrebi i posebno odabrane ciljane terapije za svakog pojedinog bolesnika, ovisno o individualnim karakteristikama molekuskog podtipa. Na taj način stvorila bi se mogućnost da se najagresivnija terapija provodi samo za najinvazivnije oblike meduloblastoma, dok bi se za meduloblastome s dobrom prognozom provodilo liječenje prema manje agresivnim onkološkim protokolima. Ovakav pristup mogao bi poboljšati ne samo stopu preživljenja i potpunog izlječenja, već i značajno poboljšati neurokognitivni status izliječenih bolesnika, što u idućim godinama ostaje glavni izazov i zadatak za sve one koji se bave liječenjem meduloblastoma dječje dobi.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None.

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None.

DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Svi autori su podjednako doprinijeli radu./All authors have equally contributed to the work.

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili the Unified Competing Interest form na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. Fruehwald MC, Rutkowski S. Tumors of the central nervous system in children and adolescents. Dtsch Arztebl Int. 2011;108:390-7.

2. Porter KR, McCarthy BJ, Freels S, et al. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology. *Neuro Oncol.* 2010;12:520-7.
3. Kornienko VN, Pronin IN. Infratentorial tumours. In: Wilms D, editor. *Neuroradiology.* 1st ed. Berlin: Springer Verlag; 2009:617-718.
4. Bourdeaut F, Miquel C, Alapetite C, Roujeau T, Doz F. Medulloblastomas: update on a heterogenous disease. *Curr Opin Oncol.* 2011;23:630-7.
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97-109.
6. Brat DJ, Parisi JE, Kleinschmidt BK, et al. Surgical neuropathology update. A review of changes introduced by the WHO classification of tumours of the central nervous system, 4th edition. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:993-1007.
7. Fellay CN, Frappaz D, Sunyach MP, Franceschi E, Brandes AA, Stupp R. Medulloblastomas in adults: prognostic factors and lessons from paediatrics. *Curr Opin Neurol.* 2011;24:626-32.
8. Remke M, Hielscher T, Korshunov A. FSTL5 is a marker of poor prognosis in non-WNT/non-SHH medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:3852-61.
9. Merchant TE, Pollack IF, Loeffler JS. Brain tumors across the age spectrum: biology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol.* 2010;20:58-66.
10. Leary SE, Olson JM. The molecular classification of medulloblastoma: driving the next generation clinical trials. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24:33-9.
11. Nortchott PA, Korshunov A, Witt H. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol.* 2011;29:1408-14.
12. Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, et al. Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol.* 2011;29:1424-30.
13. Nortchott PA, Hielscher T, Dubuc A, et al. Pediatric and adult sonic hedgehog medulloblastomas are clinically and molecularly distinct. *Acta Neuropathol.* 2011;122:231-40.
14. Northcott PA, Shih DJH, Remke M, et al. Rapid, reliable, and reproducible molecular subgrouping of clinical medulloblastoma samples. *Acta Neuropathol.* 2012;123:615-26.
15. Gilbertson JR. Finding the perfect partner for medulloblastoma prognostication. Editorial. *J Clin Oncol.* 2011;29:3841-2.
16. Gibson P, Tong Y, Robinson G, et al. Subtypes of medulloblastomahave distinct developmental origin. *Nature.* 2010;468:1095-9.
17. Kool M, Korshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol.* 2012;123:473-84.
18. Ellison DW, Dalton J, Kocak M, et al. Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups. *Acta Neuropathol.* 2011;121:381-96.
19. Sadighi Z, Vats T, Khatua S. Childhood medulloblastoma: The paradigm shift in molecular stratification and treatment profile. *J Child Neurol.* 2012;27:1302-7.
20. Gilbertson JR. Finding the perfect partner for medulloblastoma prognostication. *J Clin Oncol.* 2011;29:3841-2.
21. Muraszko KM, Brahma B, Orringer D. Medulloblastomas. In: Albright AL, Pollack IF, Adelson PD, editors. *Principles and practice of pediatric neurosurgery.* 2nd ed. New York: Thieme; 2008:606-19.
22. Lurent JP. Brain tumors in children. *J Pediatr Neurosci.* 1985;1:15-32.
23. Park TS, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Becker LE. Medulloblastoma: clinical presentation and management. Experience at the Hospital for sick children, Toronto, 1950-1980. *J Neurosurg.* 1983;58:543-52.
24. Al Otaibi F, Ul-Haq A, Al-Hindi H, Al Kofide A, Al Shail E. Cauda equina syndrome as the initial presenting clinical feature of medulloblastoma: a case report. *J Med Case Rep.* 2012;6:135-9.
25. Fruehwald-Pallamar J, Puchner SB, Rossi A, et al. Magnetic resonance imaging spectrum of medulloblastoma. *Neuroradiology.* 2011;53:387-96.
26. Roussel MF, Robinson G. Medulloblastoma: advances and challenges. *F1000 Biol Rep.* 2011;3:5-7.
27. Wong TT, Liang ML, Chen HH, Chang FC. Hydrocephalus with brain tumors in children. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:1723-34.
28. Matsumoto J, Kochi M, Morioka M, et al. A long-term ventricular drainage for patients with germ cell tumors or medulloblastoma. *Surg Neurol.* 2006;65:74-80.
29. Sainte Rose C, Cinalli G, Roux FE, et al. Management of hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors: the role of endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg.* 2001;95:791-7.
30. Elgamal EA, Richards PG, Patel UJ. Fatal haemorrhage in medulloblastoma following ventricular drainage. *Pediatr Neurosurg.* 2006;42:45-8.
31. Rickert CH. Abdominal metastases of pediatric brain tumor via ventriculoperitoneal shunt. *Childs Nerv Syst.* 1998;14:10-4.
32. Pettersson D, Schmitz KR, Pollock JM, Hopkins KL. Medulloblastoma: seeding of VP shunt tract and peritoneum. *Clin Practice.* 2012;2:88-90.
33. Lee M, Wisoff JH, Abbott R, Freed D, Epstein FJ. Management of hydrocephalus in children with medulloblastoma: prognostic factors for shunting. *Pediatr Neurosurg.* 1994;20:240-7.
34. Frassanito P, Massimi L. Cerebellar mutism: review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:867-8.
35. Puget S, Boddaert N, Viguier D, et al. Injuries to inferior vermis and dentate nuclei predict poor neurological and neurophysiological outcome in children with malignant posterior fossa tumors. *Cancer.* 2009;115:1338-47.
36. Chang CH, Housepian EM, Herbert C. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastoma. *Radiology.* 1969;93:1351-69.
37. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: Conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 1999;17:832-45.
38. Von Hoff K, Rutkowski S. Medulloblastoma. *Curr Treat Options Neurol.* 2012;14:416-26.

SUMMARY

Medulloblastoma in children

Miroslav Gjurašin, Filip Jadrijević Cvrlje, Ljiljana Popović, Đurđica Moscatello,
Vlasta Đuranović, Vlatka Mejaški Bošnjak

Medulloblastoma is the most common malignant brain tumor in childhood. Today, a multimodality therapeutic approach using surgery, chemotherapy and radiotherapy has been used to treat these patients. Radical surgical removal of medulloblastoma is a mainstem of successful oncologic treatment. Based on the extent of surgical resection, age at diagnosis, and presence of metastases, the risk stratification for these tumors has been divided into standard risk patients and high risk patients. Standard risk patients are treated with postoperative adjuvant chemotherapy and craniospinal irradiation, and high risk patients receive similar postoperative therapy with higher doses of irradiation. Children younger than three years postoperatively receive only high dose chemotherapy avoiding craniospinal irradiation because of the negative effects of irradiation on higher cognitive functions at that age. In the last few years, there has been continuous progress in the understanding of molecular biology in pediatric medulloblastomas. New genetic methods enabled characterization of 4 main molecular subgroups of medulloblastomas (SHH, WNT, Group C and Group D) that have clear correlation in histopathologic specimens, clinical course, and prognosis of the disease. Children with WNT molecular subgroup have the best survival and good results of treatment, while children with Group C molecular subgroup have the worst prognosis. Therefore, children from WNT group might benefit from reducing the standard quantities of therapy to reduce toxic effects on neurocognitive outcome, while children from C group would benefit from more aggressive therapy. Using new molecular-based classification methods for accurate patient stratification and targeted individualized therapy, the patients with better molecular prognosis may be spared deleterious neurologic and neurocognitive side effects of unwarranted aggressive therapy.

Keywords: medulloblastoma