

# TUMORILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL LA COPIL ȘI ADOLESCENT

## *Central nervous system tumors in childhood and adolescence*

**Dr. Daniela Popeia**

*Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu“, București*

### REZUMAT

Tumorile sistemului nervos central (SNC) reprezintă între 15 și 20% dintre malignitățile întâlnite la copii și adolescenți. Simptomele și semnele clinice ale tumorilor SNC depind de rata de creștere a tumorii, localizarea lor în SNC și vârsta copilului.

În articol se prezintă: date generale (sediul, tipurile majore, triada clasică de manifestări), diagnosticul, clasificarea, tipurile specifice de tumori (meduloblastom, tumorile neuroectodermale primitive supratentoriale, pineoblastoamele, tumorile teratoide/rhabdoide atipice, glioamele, apendimoamele, craniofaringioamele, tumorile cu celule germinative, tumorile plexurilor choroide, tumorile măduvei spinării) cu *managementul* acestora.

**Cuvinte cheie:** tumorile SNC, prezență, diagnostic, tipuri specifice de tumori, tratament.

### ABSTRACT

Central nervous system (CNS) tumors comprise 15% to 20% of all malignancies occurring in childhood and adolescence. Symptoms and signs depend on the growth rate of the tumor, its location in the central nervous system (CNS) and the age of the child. This article describes the presentation, diagnosis and the management of these tumors.

**Key words:** central nervous system tumors; presentation; diagnosis; specific tumor types; management; childhood and adolescence.

Tumorile sistemului nervos central (SNC) reprezintă 15-20% dintre malignitățile întâlnite la copil și adolescent (CBTRUS, 2005).

În SUA se înregistrează în fiecare an între 2.510-3.000 de copii cu tumori ale SNC, care se pot prezenta într-o multitudine de aspecte, ce întârzie deseori diagnosticul.

Simptomele și semnele clinice depind de rata de creștere a tumorii, de localizarea lor în SNC și de vârsta copilului. Tumorile SNC la copii prezintă o mare varietate histologică, sunt cu o mare probabilitate diseminate în momentul stabilirii diagnosticului și mai frecvent de origine embriologică, spre deosebire de cele de la adult (CBTRUS, 2005).

Etiologia pentru cele mai multe tumori ale SNC la copil este necunoscută. O serie de sindroame specifice sunt asociate, cu o mare incidență, cu tumori ale SNC (Lindor și colab., 1998).

Pacienții cu neurofibromatoză tipul 1 (NF-1) au o incidență crescută a glioamelor cu grad scăzut de gravitate, ce includ glioamele căilor vizuale și alte tipuri de tumori ale SNC (McGaughan, 1999). Copiii cu scleroză tuberoasă au predispoziție de a prezenta în asociere astrocitoame cu celule gigante (Webb și colab., 1996), iar cei cu *sindrom Li-Fraumeni* au o predispoziție crescută pentru variate tumori, ce includ glioamele (Varley JM și colab., 1997). Entități rare ca sindromul Gorlin (carcinomul cu celule bazale nevoide, cu transmitere autozomal dominantă) și sindromul Turcot cu transmitere recesivă (sindromul polipoză tumorală cerebrală) sunt asociate cu o incidență crescută a meduloblastomului (Cowan R și colab., 1997; Paraf F, 1997).

Expunerea la terapia de iradiere este unicul factor de mediu corelat, în mod consistent, cu dezvoltarea de tumori ale SNC (Ron E și colab., 1988).

Adresă de corespondență:

Dr. Daniela Popeia, Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București

## PREZENTARE

Aproximativ o jumătate dintre copiii cu tumori cerebrale se prezintă ca tumori de fosă posterioară. (Tabelul 1).

Cinci tipuri de tumori majore care provin din fosa subtentorială se prezintă cu deficite neurologice focale; acelea care afectează ventriculul al IV-lea sunt cele care atrag atenția prin obstrucția LCR cu asocierea hidrocefaliei. Triada clasică

**Tabelul 1.** Tumori cu localizare în fosa posterioară la copil

Tumora	Incidență relativă	Prezentare	Diagnostic	Prognostic
Meduloblastom	35%-40%	Cefalee de 2-3 luni, vărsături, ataxie truncală	Evidențiere heterogenă sau omogenă a ventriculului al IV-lea; poate fi diseminat	<ul style="list-style-type: none"> <li>65%-85% supraviețuire; depinde de tipul de stadiu;</li> <li>mai sever (20-30%) la sugar</li> </ul>
Astrocitom cerebelos	35%-40%	3-6 luni de ataxie a membrilor secundar: cefalee, vărsături	„Masă“ cerebeloasă emisferică, de obicei cu componentă chistică și solidă (nodul mural)	<ul style="list-style-type: none"> <li>90%-100% în total;</li> <li>tipul polycitic rezecat</li> </ul>
Gliom al trunchiului cerebral	10%-15%	Diplopie timp de 1-4 luni, lipsă de fermitate, slăbiciune/infirmiitate, deficite ale unor nervi cranieni, „slăbiciune”/infirmiitate facială, tulburări de deglutiție, alte deficite	Difuz întinse, „masă” minim sau parțial extinsă în 80%; în 30% cu focalizare lezională tectală sau cervico-medulară	90%; mortalitate în tumorile difuze în 18 luni; prognostic mai bun în leziunile tumorale localizate
Ependimom	10%-15%	Inconstanță 2-5 luni; cefalee, diplopie, asimetrie facială	Uzual extinsă; „masă” afectând V <sub>4</sub> cu predilecție cerebelo-pontină	75% + supraviețuire în leziunile total rezecate
Atipică tumoră teratoid-rhabdoidă	>5 (10%-15% în tumorile maligne infantile)	Ca în meduloblastom, dar în special la sugari, adesea asociată cu „weakness” și strabism	Ca în meduloblastom, dar deseori extinsă mai mult lateral	10%-20% (sau mai puțin) supraviețuire la sugar
Meduloblastom	35%-40%	Cefalee de 2-3 luni, vărsături, ataxie truncală	Evidențiere heterogenă sau omogenă a ventriculului al IV-lea; poate fi diseminat	<ul style="list-style-type: none"> <li>65%-85% supraviețuire; depinde de tipul de stadiu;</li> <li>mai rezervat (20%-30%) la sugar</li> </ul>
Astrocitom cerebelos	35%-40%	3-6 luni de ataxie a membrilor secundar: cefalee, vărsături	„Masă“ cerebeloasă emisferică, de obicei cu componentă chistică și solidă (nodul mural)	<ul style="list-style-type: none"> <li>90%-100% în total;</li> <li>tipul polycitic rezecat</li> </ul>
Gliom al trunchiului cerebral	10%-15%	Diplopie timp de 1-4 luni, lipsă de fermitate, slăbiciune/infirmiitate, deficite ale unor nervi cranieni, „slăbiciune”/infirmiitate facială, tulburări de deglutiție, alte deficite	Difuz întinse, „masă” minim sau parțial extinsă în 80%; în 30% cu focalizare lezională tectală sau cervico-medulară	90%; mortalitate în tumorile difuze în 18 luni; prognostic mai bun în leziunile tumorale localizate
Ependimom	10%-15%	Inconstanță 2-5 luni; cefalee, diplopie, asimetrie facială	Uzual extinsă; „masă” afectând V <sub>4</sub> cu predilecție cerebelo-pontină	75% + supraviețuire în leziunile total rezecate

asociată cu creșterea presiunii intracraniene, cu cefalee dimineața, grețuri și vărsături, poate apare, dar, mai frecvente la sugari sunt cefaleele nespecifice. La sugari, obstrucția LCR cu dilatația ventriculului al III-lea și presiunea tectală rezultantă determină pareza privirii în sus care poate determina deviația în jos a ochilor cu semnul „în apus de soare“ (*setting sun sign*).

Regiunile supraselară și pineală sunt sedii relativ frecvente pentru tumorile cerebrale supratentoriale ale copilului (CBTRUS, 2005; Pollack IF, 1994).

Tumorile din regiunea supraselară, în principal craniofaringioamele, glioamele căilor vizuale și germinoamele, se pot prezenta cu manifestări vizuale complexe, ce includ diminuarea acuității vizuale unilateral sau bilateral, și, în situații mai severe, de pierdere a vederii ca și de disfuncții hormonale.

În regiunea pineală, pot fi prezente variate tipuri de tumori la copil, incluzând germinoamele, tumorile cu celule germinative amestecate, pineoblastoamele și pineocitoamele de grad mai puțin agresiv (*lower-grade*). Leziunile regiunii pineale cauzează, în mod caracteristic, compresiunea sau distrugerea regiunii tectale a trunchiului cerebral determinând *sindromul Parinaud*, ce se manifestă prin paralizia sau pareza privirii în sus (*upgaze*), refracție sau nistagmus convergent, pupile care reacționează mai bine la acomodare decât la lumină și refracția pleoapelor. Cel mai frecvent, tumorile corticale sunt prezente la copil sub formă de glioame, de obicei de gravitate mai mică (*low-grade*), dar ele sunt, în aproximativ 20% dintre cazuri, anaplastice. Alte tipuri de tumori (tumorile neuroectodermale primitive supratentoriale șiependimoamele) pot fi prezente. Spre deosebire de situația de la adult, glioamele tip *low-grade* pediatrice nu se transformă frecvent în glioame *high-grade*, în cursul copilăriei. La copiii tineri, leziunile supratentoriale benigne extinse, cum ar fi glioamele sau ganglioglioamele infantile difuze și tumorile neuroepiteliale disembioplazice pot fi eronat diagnosticate ca leziuni mult mai agresive.

## DIAGNOSTIC

Diagnosticul tumorilor cerebrale și ale măduvei spinării la copil a fost simplificat prin progresele neuroimagisticii. (Vezina L-G, 2005). Datorită succeselor și disponibilității CT-scan, această investigație este frecvent prima tehnică imagistică ce se efectuează la copiii cu suspiciune de patologie intracraniană și este efectuată în mod curent.

CT scan depistează 95% (sau peste) din tumorile cerebrale. Datorită imaginii de contrast superioare a MRI, această metodă este esențială în diagnosticul tumorilor cerebrale și posibilităților sale de realizare de imagini multiplan oferă date superioare în ceea ce privește localizarea tumorii. Pe baza datelor clinice și datelor imagistice, tumorile cerebrale pot fi diagnosticate corect, în special cele cu punct de plecare în fosa posterioară. Alte tehnici MRI cum este *magnetic resonance spectroscopy*, care suplimentează datele anatomice cu date biochimice și, posibil în viitor, cu *diffusion tensor imaging*, în special *tractography* poate fi utilă în caracterizarea tipului tumorii și interrelațiilor sale anatomice.

Pentru diagnosticul tumorilor măduvei spinării sau determinarea diseminării leptomenigeale a acestora, MRI spinală a înlocuit alte tehnici – mielografia sau CT-scan. În scopul evitării artefactelor postoperatorii, la pacienții care sunt suspectați că prezintă tumori maligne, o MRI a întregului ax neuro-spinal trebuie efectuată anterior intervenției chirurgicale.

În cazuri selectate, PET (*positron emission tomography*) poate procura informații adiționale, dar această metodă este utilă în furnizarea de elemente de bază pentru diagnostic, ca un mijloc de urmărire a evoluției tumorii în timp. PET este foarte utilă în *determinarea* transformării unei *tumori de lower-grade* (la început *glială*) într-un *neoplasm higher-grade* și în separarea post-terapie, în special postiradiere, a efectelor tratamentului de evoluția progresivă a tumorii.

## CLASIFICARE

Din cauza variabilității histologice a tumorilor cerebrale și ale măduvei spinării la copil, clasificarea este frecvent dificilă și uneori subiectivă (Kleihues și colab., 2000). În foarte multe cazuri, diagnosticul continuă să fie făcut predominant pe baza datelor microscopice. În situații selective, cum ar fi tumorile embrionare, în special în leziunile atipice teratoid/rhabdoide, imunohistochimia este de mare ajutor în diagnostic. Deși studiile moleculare în tumorile cerebrale ale copilului sunt în creștere, ele nu pot fi utilizate frecvent în cele mai multe sisteme de clasificare. Evaluarea activității mitotice a tumorii, fixată prin indicii mitotici, de obicei nu schimbă clasificarea, dar poate fi utilă în situații selectate și în determinarea prognosticului și abordării terapiei.

## TIPURI SPECIFICE DE TUMORI

Discuțiile asupra biologiei tumorii, *pattern*-ului creșterii, managementului și prognosticului sunt efectuate cel mai bine individual, în cadrul tipurilor de tumori.

În cele mai multe tumori, sunt folosite aceleași modalități de terapie (ex.: chirurgie, iradiere și, la un număr mare de pacienți, și chimioterapie); utilizarea fiecărui tip din aceste tratamente nu este dependent numai de tipul tumorii, dar, de asemenea, de localizarea sa în SNC și de vârsta copilului.

Terapiile biologice sunt de curând introduse în terapie, și data introducerii în management este rezervată în principal acelor pacienți care nu au răspuns la terapia inițială.

### Meduloblastomul

Meduloblastomul, care prin definiție își are originea în fosa posterioară, este cea mai întâlnită tumoră cerebrală malignă a copilului. Meduloblastomul este diagnosticat, de obicei, la copiii sub vârsta de 15 ani; are o distribuție bimodală, cu un vârf la vârsta de 3-4 ani și un alt vârf între vârsta de 8 și 9 ani (Packer RJ și colab., 1999).

Tipul clasic – tipul nediferențiat de meduloblastom – reprezintă 70% (sau peste) dintre cazuri și se caracterizează prin „pachete” dense de celule cu nuclei hiper cromatici, rotunzi, ovali sau cu formă de „morcov” și citoplasmă minimă. (Kleihues P și colab., 2000). Varianta anaplastică se caracterizează printr-o celulă mare, cu nuclei pleiomorfici, nucleoli proeminenți și citoplasmă mai abundentă, de asemenea, cu indici mitotici și apoptotici mai mari (elemente de prognostic mediu) (Eberhart CG și colab., 2004). În contrast, forma desmoplastică – anterior „forma nodulară”, varianta de meduloblastom, pare mai sensibilă la terapie și poate avea un prognostic mai bun (Giangaspero F și colab., 1992).

### Biologie

Meduloblastomul este considerat că ar avea originea într-un tip de celulă primitivă din cerebel, provenind dintr-una din cele două zone germinale cerebeloase – zona ventriculară – care formează cea mai dinăuntru graniță a cerebelului și stratul germinal extern care căptușește suprafața cerebelului (Read TA și colab., 2006). Se consideră că celulele progenitoare multipotente ale zonei ventriculare ar fi sediul de dezvoltare al meduloblastomului clasic, iar tumora clasică este expresia esențială, primitivă, foarte probabil, a markerilor celulei stem.

Meduloblastoamele ce provin din stratul germinal estern, pe de altă parte, sunt considerate a avea originea într-o celulă neuronală precursoră granulară și mai probabil ar fi desmoplastică și exprimă markerii liniei celulare granulare.

Variate gene și căi de semnalizare au fost identificate ca active în meduloblastoame; ele sprijină teoriile celulelor progenitoare (Packer RJ și colab., 2008).

Sindromul carcinomului cu celule bazale nevoide, care este cauzat de o mutație a liniei germinative ereditare a genei *PTCH* de pe cromozomul 22, codifică receptorul *SHH* (*sonic hedgehog*) al *PTC 1* (*PATCHED1*) cu reprimare sonică normală la arici (Read TA și colab., 2006). Mutația somatică a genei *PTC 1* este asociată predominant cu varianta desmoplastică a meduloblastomului, posibil din stratul granular extern; această „cale” este probabil o potențială țintă pentru 10%-20% dintre meduloblastoame (Eberhart CG și colab., 2004; Raffle C și colab., 1997). Meduloblastomul clasic are mai puțin probabil anomalii ale *SHH* (*sonic hedgehog*) și, foarte probabil, anomalia provine din stratul granular intern. O altă cale semnal care a fost identificată într-un subset al pacienților cu meduloblastom a fost calea *WNT*, care este aberantă în sindromul Turcot (Ellison TW și colab., 2005). Pacienții care au această anomalie moleculară, care a fost observată la aproximativ 15% dintre pacienți și poate afecta creșterea și supraviețuirea celulelor cerebeloase multipotente, s-a demonstrat că are un prognostic mai bun.

Anomaliile genetice moleculare specifice au fost asociate cu meduloblastomul și corelate variabil cu supraviețuirea (Eberhart CG și colab., 2004; Grotzer și colab., 2004).

Amplificarea oncogenei *MYC* a fost asociată cu varianta cu celule mari (*large-cell variant*) și cu o evoluție mai puțin bună. În mod similar, expresia receptorului tirozin kinazei *ERBB 2* a fost demonstrată în 40% dintre meduloblastoame și este, de asemenea, predictivă pentru o evoluție de calitate mai slabă (Gilbertson S și colab., 2001).

Creșterea expresiei receptorului *neurotrophin 3* (*TRK C*) care reglează proliferarea, diferențierea și decesul celulelor stratului granular a fost asociată cu o mai bună supraviețuire (Grotzer MA și colab., 2001; Pomery S și colab., 2002). Amplificarea genei *OXT2 homeobox*, o țintă retiniană, a fost identificată în varianta anaplastică a meduloblastomului (MacDonald TJ și colab., 2003). Profilul expresiei genei a demonstrat diferențele între tumorile metastatice și nonmetastatice, deoarece *factorul receptor beta platelet-derived*

*growth* și membrii căii *RAS-MAP-kinase* sunt semnificativ *up-regulated* în tumorile metastatice (MacDonald TJ și colab., 2001).

Acestea și alte modificări biologice au permis o înțelegere semnificativ mai bună a identificării meduloblastomului.

În timp, este probabil ca aceste anomalii întâlnite în meduloblastoame vor fi utilizate în schema de stadializare a tumorii tip, de asemenea, vor avea efecte ca ținte terapeutice (Gajjar A și colab., 2004; Ray A și colab., 2004). În prezent, cu toate acestea, meduloblastoamele sunt stadializate și tratate dominant pe baza parametrilor clinici.

### Tratament

La cei mai mulți pacienți cu meduloblastom, etapa inițială de tratament constă în rezecția chirurgicală. Rezecția totală sau aproape totală a tumorii primare este corelată cu o supraviețuire mai bună, în special la pacienții fără diseminare secundară (Albright AL și colab., 2000). Astfel, rezecția va determina evitarea drenajului crebrospinal ventriculo-peritoneal la peste 60% dintre pacienți.

Pot apărea complicații postoperatorii semnificative, ce includ meningita septică sau aseptică, pierderea postoperatorie de lichid crebrospinal și creșterea morbidității neurologice prin lezarea directă a cerebelului sau trunchiului cerebral. Sindromul *mutismul cerebelos* a fost identificat la peste 25% dintre pacienți ca urmare a rezecției tumorii cerebeloase de linie mediană (Robertson PL și colab., 2006). Acest sindrom se prezintă cu un debut tardiv de mutism asociat cu o constelație variabilă constituită din nistagmus, hipotonie a trunchiului, dismetrie, disfagie, alte paralizii de nervi cranieni supranucleari și labilitate emoțională marcată. Mecanismul neurofiziologic de bază al acestui sindrom este neclar, dar se crede că ar fi legat de leziunea vermisului cerebelos și de posibila afectare a conexiunilor dentatorubrotalamice și a cortexului motor suplimentar. Simptomele pot persista de la săptămâni la luni, și aproximativ 50% din cei afectați vor prezenta sechele semnificative la 1 an de la intervenția chirurgicală. Complicațiile legate de intervenția neurochirurgicală nu sunt

relatate cu claritate decât în cazurile de intervenție chirurgicală agresivă (Tabelul 2).

Ca urmare a intervenției chirurgicale, pacienții sunt clasificați, de obicei, într-unul dintre cele două grupuri de risc, bazat pe extinderea rezecției chirurgicale și evoluția bolii în momentul stabilirii diagnosticului. Stabilirea etapelor neuroradiografice, deși criticabile, rămân problematice, deoarece o revizuire a studiilor, pe plan internațional, demonstrează o neuroimagică spinală neadecvată sau incorect interpretată la aproape 25% dintre pacienți (Packer RJ și colab., 1999; Ray A și colab., 2004). În diferitele stadii de evoluție este necesară o meticuloasă investigație imagistică și analiză a LCR prin puncție lombară. În timp, deoarece aceste grupe de risc (a se vedea tabelul 2) sunt modificate prin includerea altor factori, ca date histologice și parametri de genetică moleculară, un grup de pacienți cu risc intermediar poate deveni mai evident.

Pacienții peste vârsta de 3 ani cu boală cu risc mediu sunt tratați convențional prin *iradiere craniospinală* (2400 cGy) și local prin radioterapie cu voltaj crescut (5580 cGy), asociată cu chimioterapie adjuvantă (Packer RJ și colab., 2006, 2008). Doza de terapie prin iradiere craniospinală la copiii care nu prezintă diseminarea bolii a fost scăzut la 1/3 (de la 3600 cGy). Chimioterapia este utilizată în cursul și după radioterapie.

O serie de studii în curs caută să stabilească dacă o reducere a dozei de radioterapie craniospinală de la 2340 cGy la 1800 cGy poate determina o supraviețuire echivalentă și o mai bună evoluție neurocognitivă a pacienților.

Diferite regimuri chimioterapeutice au demonstrat beneficiul acestei terapii în meduloblastoame. Cel mai testat chimioterapic este probabil vincristina, administrată în cursul radioterapiei și combinațiile: vincristină cu CCNU; cisplatin și vincristină; sau ciclofosamidă, cisplatină și vincristină, urmare a radioterapiei (Packer RJ și colab., 2006; Packer RJ și colab., 2008).

Alte abordări, demonstrând supraviețuiri similare, au fost utilizate: radioterapie craniospinală urmată de doze mari de chimioterapeutice și celule stem periferice (Gajjar A și colab., 2006). Cu

**Tabelul 2.** Riscul (mediu sau sever) al meduloblastomului la copiii cu vârsta de peste 3 ani

Extinderea tumorii	Risc mediu Localizată	Risc crescut Diseminată
Rezecția tumorii	Totală sau aproape totală	Subtotală; biopsie
Histologia	Clasică; desmoplastică/nodulară	Anaplastică; celule mari
Parametri biologici	Expresia a neurotrophin-3 receptor; ..... hedgehg lineage markers	Amplificarea MYCC, <i>ERBB2</i> <i>expression</i> , <i>OXT<sub>2</sub> amplification</i>

asemenea combinații folosite în cursul și după radioterapie, peste 80% dintre copiii cu meduloblastom cu risc mediu sunt în viață, fără semne de boală, la 5 ani de la efectuarea diagnosticului; mulți dintre aceștia sunt aparent vindecați de boala lor. Folosirea chimioterapiei pre-radioterapie a fost urmată de supraviețuiri inferioare (Packer RJ și colab., 2006; Packer RJ și colab., 2008; Gajjar A și colab., 2006; Taylor RE și colab., 2003; Kuhl și colab., 1998).

Copiii peste vârsta de 3 ani cu meduloblastom cu *high-risk* au în aproximativ 50% la 60%, 5 ani de supraviețuire după tratamentul cu doze mari de iradiere craniospinală (3.600 cGy) și similare doze de radioterapie locală, cu cele utilizate la copiii cu risc mediu de boală, asociate cu chimioterapie în cursul și după terapia de iradiere (Gajjar A și colab., 2006). Trialuri recente (Gajjar A și colab., 2006) au inclus utilizarea de *carboplatin* ca radiosensitizer – în cursul terapiei cu radiații – și *administrarea de chimioterapie în doze mari (higher-dose)*, constituit de un regim terapeutic intensiv constituit din *cisplatin*, *ciclofosfamidă*, *vincristină* și *etoposid* – susținut de *administrarea de celule stem periferice*, cu rezultate posibil mai bune (Gajjar A și colab., 2006). Adaosul eficient al terapiei biologice – *acidul retinoic* și *inhibitorii tirozin-kinazei* – este investigat sau explorat la un subset de pacienți (Gajjar A și colab., 2006).

Tratamentul copiilor sub vârsta de 3 ani, cu meduloblastom este problematică. Din cauza imaturității cerebrale și a efectelor nocive rezultante ale iradierii totale a SNC la copilul mic, există o semnificativă rețineră de folosire a terapiei cu radiații.

Tratamentul sugarilor și copiilor mici este complicat prin creșterea, după toate probabilitățile, a diseminării în perioada efectuării diagnosticului la pacienții copii, deoarece aproape 40% dintre copiii sub vârsta de 3 ani cu meduloblastom vor prezenta diseminarea bolii la stabilirea diagnosticului (Packer RJ și colab., 1999; Packer RJ și colab., 2008). Deși au fost efectuate variate abordări terapeutice cu chimioterapie, iar altele sunt în studiu activ, cel mai important predictor al evoluției este, probabil, nu schema chimioterapică utilizată, ci, mai degrabă, biologia tumorii (Duffner PK și colab., 1993; Rutkowski S și colab., 2005; Geyer JR și colab., 2005). Sugarii cu tumori desmoplastice sau nodulare sunt sensibili la chimioterapie și 75% sau chiar mai mulți dintre pacienți, care prezintă această variantă de histologie, pot fi tratați numai cu chimioterapie. Evoluția este mai puțin favorabilă la sugar și copilul mic care prezintă

meduloblastom clasic, nediferențiat, în special cei care au boala diseminată în momentul diagnosticului. Regimurile chimioterapeutice mai intensive, ce utilizează celule stem periferice ca suport sau regimuri care au fost suplimentate cu doze mari, intravenos, și cu methotrexat intrarhidian au evidențiat o creștere a eficacității (Rutkowski S și colab., 2005; Geyer JR și colab., 2005). Securitatea sau siguranța și eficacitatea terapiei prin iradiere focală la sediul primar al tumorii, de asemenea, a fost studiată la acest grup de vârstă mică.

Copiii de toate vârstele, cu meduloblastom, care supraviețuiesc sunt cu risc semnificativ pentru sechele pe termen lung. Zona de SNC care a primit terapie prin iradiere a fost implicată ca o cauză primară a deficitului neurocognitiv pe termen lung (Packer RJ și colab., 2008). Alți factori pot juca, de asemenea, un rol semnificativ în realizarea de sechele. Aceștia includ: locația tumorii, extinderea și prezența hidrocefaliei la stabilirea diagnosticului, complicațiile postchirurgicale, vârsta pacientului, efectele nocive potențiale ale chimioterapiei concomitente și toxicitatea aditivă a radioterapiei locale (Ris MD și colab., 2001; Mulhern RK și colab., 1989).

Dificultățile neurocognitive sunt cele mai comune sechele chiar după reducerea radioterapiei pe tot craniul de la 3.600 cGy la 2340 cGy, foarte mulți copii, în special cei sub vârsta de 7 ani, prezentând dificultăți intelectuale semnificative (Ris MD și colab., 2001; Mulhern RK și colab., 1989). Deficitele includ: diminuarea inteligenței, deficit în abilitatea perceptuală motorie, diminuarea memoriei, a funcțiilor executive, a acțiunii de a învăța...

Sechelele neuro-endocrine sunt, de asemenea, relativ comune, dar acestea par a fi mai puțin frecvente la copiii care au fost tratați cu doze reduse în cadrul terapiei de iradiere craniospinale (Packer RJ și colab., 1999; 2008). Insuficiența hormonului de creștere este frecventă, afectând în special copiii prepubertari care au primit 3.600 cGy de radiații craniospinale. Disfuncția tiroidiană este, de asemenea, frecvent întâlnită după iradiere.

Sechelele neurologice permanente includ: dificultățile motorii, disfuncțiile senzoriale (surditatea – cauzată de tumoră, chimioterapie – în special de *cisplatină*, sau terapia prin iradiere; anomaliile vizuale, evidențiate în special la supraviețuitori, pe termen lung) sunt, de asemenea, citate. Supraviețuitorii sunt cu risc pentru microangiopatia vaselor mici, pentru sechele vasculare și convulsii. Tumorile secundare sunt o altă complicație pe termen lung și pot fi legate de predispoziția genetică de bază a pacienților și/sau de utilizarea

radioterapiei. Atât meningioamele cât și gliomele pot apărea ca urmare a terapiei; în general, gliomele cu risc crescut tind să predominie în primii 5-10 ani de terapie, meningioamele tind să crească în timp mai lung (Neglia JP și colab., 2006).

### **Tumorile neuroectodermale primitive supratentoriale**

Tumorile primitive neuroectodermale supratentoriale sunt caracterizate prin celule neuroepiteliale insuficient diferențiate sau nediferențiate, care pot prezenta unele grade de diferențiere. Deși similare histologic, aceste tumori sunt biologic diferite de meduloblastoame (Pomeroy S și colab., 2002). Variate denumiri, incluzând pe aceea de neuroblastoame cerebrale, au fost utilizate pentru aceste tumori, care, prin definiție, trebuie să apară deasupra tentoriului, inițial în cortexul cerebral și mai puțin frecvent în regiunea diencefalică. Aceste tumori sunt cu o frecvență mică, reprezentând 2,5% din toate tumorile cerebrale întâlnite în toată perioada copilăriei. Aceste tumori sunt stadializate predominant pe baza extensiei tumorii la stabilirea diagnosticului, deși aproximativ 20% sau mai puțin dintre leziuni evidențiază prezența unei diseminări. Gradul de rezecție chirurgicală este variabil cu evoluția (Reddy AT și colab., 2000; Massimino M și colab., 2006; Jakacki R și colab., 1995; Timmerman B și colab., 2002). Tratamentul postchirurgical este similar cu cel utilizat în meduloblastoamele cu risc crescut, cei mai mulți copii fiind tratați cu *boost-radiotherapy cranio-spinală și locală* și chimioterapie agresivă adjuvantă. Necesitatea terapiei prin iradiere cranio-spinală nu a fost demonstrată niciodată, deși această terapie este utilizată frecvent. Ratele de supraviețuire raportate după 5 ani au fost între 30% și 60%, cele mai multe serii având 50% supraviețuire (Reddy AT și colab., 2000; Massimino M și colab., 2006; Jakacki R și colab., 1995; Timmermann B și colab., 2002). Tratamentul postchirurgical este similar cu cel încercat la pacienții cu meduloblastom cu risc crescut, cei mai mulți pacienți fiind tratați cu *boost-radiotherapy locală și chimioterapie agresivă adjuvantă*. Necesitatea terapiei de iradiere craniospinală nu a fost demonstrată niciodată în mod clar, deși este efectuată curent. Rata de supraviețuire la 5 ani este de 30%-60%, în cele mai multe cazuri de 50% la pacienții afectați (Reddy AT și colab., 2000; Massimino M și colab., 2006; Jakacki R și colab., 1995; Timmerman B și colab., 2002).

### **Pineoblastomul**

Deși pineoblastomul este clasificat ca o tumoră a parenchimului pineal, această tumoră este conceptualizată cel mai frecvent ca o subvariantă de tumori embrionare și este tratată similar cu meduloblastomul cu risc crescut. Această tumoră reprezintă aproximativ 25% dintre tumorile care apar în regiunea pineală.

Pineoblastomul prezintă diseminare în momentul stabilirii diagnosticului în 20%-30% dintre cazuri (Reddy AT și colab., 2000; Massimino M și colab., 2006; Jakacki R și colab., 1995; Timmerman B și colab., 2002).

Rezecția totală anterioară inițierii unui tratament adjuvant este neobișnuită din cauza localizării tumorii. Numărul de supraviețuitori după terapia de iradiere cranio-spinală plus terapia de iradiere locală în asociere cu chimioterapie adjuvantă – similară cu terapia pacienților cu meduloblastom cu risc crescut – este destul de variabil, unele studii raportând o rată de supraviețuire după 5 ani în jur de 60% (Reddy AT și colab., 2000; Massimino M și colab., 2006; Jakacki R și colab., 1995; Timmerman B și colab., 2002). Alte serii de pineoblastoame au fost raportate cu evoluții mai puțin favorabile, în special la copiii mai mici care nu sunt tratați cu radioterapie cranio-spinală.

### **Tumorile teratoid/rhabdoide atipice**

Tumorile teratoid/rhabdoide atipice (AT/RT<sub>s</sub>) au fost recunoscute inițial ca o entitate discretă la finele anului 1980 (Rorke LB și colab., 1996). Aceste leziuni, care predominant apar la copiii sub vârsta de 3 ani, pot fi diagnosticate inițial la copilul mare și adolescent; ele sunt caracterizate histologic prin celule rhabdoide amestecate cu o componentă variabilă a celulelor primitive neuroectodermale, mezenchimale și epiteliale.

Celula rhabdoidă este o celulă rotundă spre ovală, de mărime medie, cu margini distincte, un nucleu excentric și un nucleol proeminent. Componenta neuroectodermală primitivă a AT/RT<sub>s</sub> este de nedistins de cea care este constată în alte forme de tumori neuroectodermale primitive. Studiile imunohistochimice demonstrează că AT/RT<sub>s</sub> sunt diferite de meduloblastoame, deoarece componenta rhabdoidă a tumorii este colorată caracteristic pentru antigenul membranei epiteliale, vimentin, cytokeratin, proteina acidă fibrilară glială și, în timp, actina musculară și proteina neurofilamentoasă. Studiile genetice moleculare au demonstrat că AT/RT<sub>s</sub> sunt distincte de alte tumori embrionare și sunt caracterizate prin

delețiile sau mutațiile genei supresoare a tumorii hSNF<sub>5</sub> /INI<sub>1</sub> localizată în regiunea cromozomală 22<sub>q</sub>11.2 (Biegel JA și colab., 1999).

Managementul AT/RT<sub>s</sub> este extrem de problematic. Tumora provine egal din fosa posterioară sau din zona supratentorială (Packer RJ și colab., 2002). Diseminarea este raportată la aproximativ 25% dintre pacienți în momentul stabilirii diagnosticului. Evoluția la sugari după tratamentul cu protocolul folosit la copilul cu vârsta sub 3 ani cu meduloblastom, incluzând protocolul chimioterapiei cu doze mari, a fost decepționant, cu supraviețuire prelungită ce apare în mai puțin de 20% dintre pacienții care au tumori nediseminate, în principal, la cei cărora li s-a efectuat o rezecție totală sau aproape totală. Diferite alte abordări chimioteraputice sunt în studiu, incluzând adaosul de methotrexat la protocolul terapeutic sau folosind protocole constituite din asocieri de diferite medicamente utilizate în meduloblastom și sarcom la sugar. Supraviețuirea pare favorabilă la pacienții peste vârsta de 3 ani (la stabilirea diagnosticului), tratați prin rezecții extinse cranio-spinale și boost-radioterapie locală și chimioterapie locală și chimioterapie.

## Glioamele

### Glioame high-grade (HGG = high-grade gliomas)

Aceste tumori sunt prezente cel mai frecvent între vârsta de 5 și 10 ani (Ciurea AV și colab., 1997). Pacienții pot prezenta cefalee, „slăbiciune“ musculară (*weakness*), modificări ale personalității și convulsii; cu toate acestea, convulsiile sunt tipice în leziunile corticale de grad ușor (Marchese MJ și colab., 1990).

Pe CT și MRI, glioamele high-grade (HGG) apar tipic ca leziuni cu formă neregulată, cu exagerare parțială a contrastului și edem peritumoral, cu sau fără efect de masă (Marchese MJ și colab., 1990).

Rezecția chirurgicală radicală (peste 90%) este cel mai puternic predictor de evoluție favorabilă în HGG (*high-grade gliomas*) urmată de iradiere (Wolff JE și colab., 2002; Wisoff JH și colab., 1998). Cu toate acestea, numai 49% dintre tumorile de la nivelul superficial al emisferelor și 8% dintre tumorile de linie mediană sau ale creierului – în profunzime – sunt disponibile pentru rezecție radicală. Iradierea totală sau pe câmpuri largi cu 5.000 cGy – 6.000 cGy este elementul principal sau punctul de sprijin al terapiei. Asocierea terapiei prin iradiere a ameliorat rata de supraviețuire la 5

ani (10% la 30%) în comparație cu intervenția chirurgicală singură (0%) (Wolff JE și colab., 2002). Deși rapoarte inițiale au demonstrat un beneficiu al chimioterapiei adjuvante cu prednison, CCNU și vincristină (pCV) în comparație cu radioterapia singură (46% versus 18%), un studiu următor a comparat pCV cu 8 chimioterapice (*eight in one day*) nu a realizat același beneficiu (26%) (Sposto R și colab., 1989; Finlay JL și colab., 1995). Mai recent, a fost utilizată temozolamida și iradierea simultană urmată de terapie de întreținere cu temozolamida; cu toate acestea, această schemă nu a demonstrat nici o ameliorare în ceea ce privește supraviețuirea. În prezent, nici un *trial* clinic randomizat nu a demonstrat un beneficiu clar al chimioterapiei. Dozele mari de chimioterapie pentru HGG au demonstrat răspunsuri eficiente, și, în ciuda toxicității semnificative asociate, pot justifica investigații următoare (MacDonald TJ și colab., 2005; Coppes MJ și colab., 1999).

Terapia biologică – ca medicamentele care au ca țintă angiogeneza – este investigată ca o abordare alternativă. La copiii cu HGG (*high-grade gliomas*) nu sunt încă bine definite țintele terapiei biologice specifice (Packer RJ și colab., 2008).

### Glioamele low-grade

Cele mai multe glioame corticale low-grade la copii sunt astrocitoamele juvenile pilocytice (JPA = *juvenile pilocytic astrocytoma*) sau astrocitoamele fibrilare difuze. Alte forme, ca oligodendrogliomul, oligoastrocitomul și gliomul mixt sunt mai puțin comune (Gurney JG și colab., 1999).

Gliomul cortical low-grade (*Low-grade cortical gliomas* = LGG) este cel mai frecvent; clinic, pacientul prezintă cefalee și convulsii. La CT-scan, în astrocitomul difuz se evidențiază o masă omogenă cu densitate joasă, fără intensificare la substanța de contrast. MRI pune în evidență o „masă“ cu densitate scăzută (hipodensă) în T<sub>1</sub> și hiperintensă în T<sub>2</sub>, cu ușoară intensificare la substanța de contrast. Imaginile leziunilor din JPA sunt similare cerebelului în duplicat sau dublură.

Rezecția completă este curativă pentru cele mai multe cazuri; chiar în excizia incompletă a tumorii, progresia spre supraviețuire pe termen lung este comună (Pollack JF și colab., 1999). Dacă progresiunea tumorii continuă, după operație se indică re-rezecția tumorii. La pacienții care prezintă o tumoră progresivă, care nu a răspuns la terapia chirurgicală de rezecție, iradierea cu 5.000 cGy – 5.500 cGy este justificată. Chimioterapia este justificată pentru sugarii și copiii tineri și, cel mai frecvent, include carboplatin și vincristin.



O supraviețuire, în general, de 95%, este înțâlnită după 5 ani de la stabilirea diagnosticului, în timp ce supraviețuirea după o progresiune liberă este de 88%. Rezultate mai puțin favorabile au fost constatate la pacienții cu astrocitoame nonpilocitice (Pollack JF și colab., 1995).

### Glioamele chiasmatică

Glioamele căii vizuale, care se pot extinde, de asemenea, la hipotalamus, includ o formă relativ comună de gliom al copilului.

Tumorile chiasmei optice sunt, de obicei, de grad ușor (*low-grade*). 20% dintre copiii cu neurofibromatoză tipul 1 (NF-1), dezvoltă tumori ale căilor vizuale, predominant JPA, în cursul copilăriei (Burger PC și colab., 2000). Tumorile căilor vizuale pot cauza diminuarea vederii, strabism, proptosis și/sau nistagmus. Extensia la hipotalamus poate fi prezentă cu tulburări endocrinologice ce includ pubertatea precoce. Neuroimaging (CT-scan, MRI) demonstrează prezența unei „mase” supraselare, care ocupă chiasma. Leziunile căilor optice au o capacitate limitată de extindere, deoarece ele sunt limitate în procesul de migrație între nervul optic optic și chiasmă (Burger PC și colab., 2000).

Terapia prin iradiere cu 5.000 cGy – 5.500 cGy este rezervată copilului mare care are tumori simptomatice sau progresive. Terapia cu carboplatin și vincristină a demonstrat „diminuarea” și/sau stabilizarea tumorii la peste 90% dintre copiii sub vârsta de 5 ani (Gropman AL și colab., 1998; Packer RJ, 2000). La copiii cu NF-1, biopsia tumorii pentru confirmare histologică nu este necesară, datorită aspectului deosebit de caracteristic al tumorii pe imagistica MRI. La acești copii, leziunile pot fi detectate prin *screening*-ul de rutină, înainte de debutul simptomelor și tratamentul este adesea reținut, până ce devine clară progresia clinică sau radiografică a tumorii.

### Glioamele trunchiului cerebral

Glioamele trunchiului cerebral reprezintă 10-15% dintre toate tumorile SNC la copil; ele sunt, de obicei, neobișnuite la populația adultă. Vârful de incidență este între 5 și 9 ani, dar poate apărea oricând în cursul copilăriei (Gurney JC și colab., 1999).

Glioamele trunchiului cerebral, în mod obișnuit, provin din punte, locație care tipic seamănă cu *glioblastomul multiform al adultului* și are aproape constant un prognostic întunecat. În contrast, acelea care provin din trunchiul cerebral sau din bulb, sunt probabil benigne (*low-grade*), sunt mai

„indolente” și au o evoluție mai bună. Glioamele de trunchi cerebral prezintă în mod obișnuit deficite multiple de nervi cranieni, în special paralizii ale perechilor a VI-a și a VII-a, semne piramidale și deficite cerebeloase (Farmer JP și colab., 2001). Glioamele pontine difuze prezintă caracteristici imagistice (CT și MRI) similare cu *glioamele high-grade* (HGG). *Glioamele de trunchi cerebral low-grade* (BSGs) sunt relativ discrete, adesea exofitice și la substanța de contrast intensificare, cu componentă chistică (Kleihues P și colab., 2000).

Tratamentul constă în iradierea totală cu 5.500 cGy – 6.000 cGy. Peste 90% dintre pacienți care au leziuni intrinseci difuze au un răspuns terapeutic tranzitoriu, dar în final evoluția se face spre deces prin progresiunea bolii în decurs de 18 luni de la stabilirea diagnosticului. Nici radioterapia hiperfracționată, nici chimioterapia nu s-au demonstrat benefice (Mandell LR și colab., 1999). Leziunile de tip *low-grade* sunt tratate cu doze de iradiere similare, dar, în general, răspund mai puțin favorabil decât duplicatele lor în alte locații (Farmer JP și colab., 2001; Rubin G și colab., 1998).

### Glioamele cerebeloase

Gliomul cerebelos este constatat aproape exclusiv la copii, apărând cel mai frecvent între 4 și 9 ani. JPA (*Juvenile pilocytic astrocytomas*) este cel mai comun subtip, considerat a reprezenta 85% dintre glioamele cerebeloase (Rickert CH și colab., 2001). Astrocitomul difuz este următorul cel mai comun, în timp ce astrocitomul malign este rar ca localizare cerebeloasă. Copiii, în mod tipic, prezintă cefalee, vărsături, edem papilar și tulburări ale mersului. CT-scan și MRI pun în evidență fie o tumoră solidă (20%), fie una mixtă (solidă și chistică) (80%) care se intensifică cu substanță de contrast (Undjian S și colab., 1989; Kayama T și colab., 1996). Tumorile pilocitice sunt bine circumscrise și caracterizate printr-un model bifazic cu porții variate de celule bipolare cu fibre Rosenthal și celule multipolare flotante sau detașate cu microchisturi.

Rezecția chirurgicală totală este curativă în 95%-100% dintre cazuri (Undjian S și colab., 1989; Kayama T și colab., 1996). Astrocitoamele cerebeloase maligne rar au o evoluție nefavorabilă și necesită terapie agresivă similară cu a *glioamelor high-grade* (HGG) supratentoriale.

### Ependimoamele

Ependimoamele constituie 5-10% dintre toate tumorile cerebrale (Robertson PL și colab., 1998;

Horn B și colab., 1999). Cele mai multe ependimoame (70%-80%) provin din fosa posterioară și, din cauza unei predilecții relative pentru unghiul cerebelopontin și porțiunea laterală a trunchiului cerebral inferior, determină frecvent deficite multiple a nervilor cranieni, incluzând paralizia nervilor cranieni VI și VII, pierderea auzului și dificultăți de deglutiție. Ependimoamele tind să fie mai insidioase decât meduloblastoamele și în perioada stabilirii diagnosticului, în ciuda locației lor laterale în fosa posterioară, frecvent determină hidrocefalie obstructivă. Se cunosc variate subtipuri histologice ale ependimoamelor; totuși, clinic, cea mai importantă distincție este între leziunile anaplastice și tumorile celulare, de obicei cu grad ceva mai scăzut de gravitate (Merchant TE și colab., 2002). Ependimoamele mixopapilare, care apar predominant în zonele *conus-ului* și *cauda equina* ale măduvei spinării sunt probabil subtipuri diferite biologice ale tumorii de bază care au un istoric natural mai benign.

Aproximativ 5% dintre ependimoame sunt diseminate în momentul stabilirii diagnosticului; stadiul de extindere al bolii este realizat fie înainte, fie după intervenția chirurgicală (Bouffet și colab., 1998). Gradul de rezecție chirurgicală este un determinant critic al evoluției la copiii cu ependimoame care necesită rezecția totală sau aproape totală, în raport cu gradul de control pe termen lung al tumorii (Pollack JF și colab., 1995). Terapia asociată (iradiere și chimioterapie) este rezervată predominant copiilor peste vârsta de 3 ani și acelor pacienți care au suferit o rezecție subtotală și/sau în tumorile anaplastice (Merchant TE și colab., 2004; Needle MN și colab., 1997). Studii randomizate, ce au utilizat chimioterapia ca un adjuvant după radioterapie, nu au demonstrat ameliorări semnificative în supraviețuire, deși, mai recent, investigațiile preiradiere-faza a 2-a sugerează că iradierea poate avea un rol adjuvant, într-un regim terapeutic combinat cu terapia medicamentoasă (cisplatin) (Packer RJ și colab., 2008; Massimino M și colab., 2006).

### Craniofaringioamele

Craniofaringioamele reprezintă 5-10% dintre toate tumorile cerebrale la copil și se consideră că provin din punga embrionară remanentă Rathke din regiunea selară (Grill J și colab., 2001). Prezentarea clinică este variabilă și simptomele pot fi secundare blocajului LCR, care are ca rezultat creșterea presiunii intracraniene și lezarea directă a chiasmei și hipotalamusului de către tumora

solidă și chistul asociat. Simptomele vizuale sunt variabile și includ diminuarea acuității vizuale la unul sau ambii ochi și deficitul câmpului vizual. Anomaliile endocrinologice în momentul diagnosticului sunt comune și includ: insuficiența procesului de creștere, întârzierea maturității sexuale, creșterea în greutate și, în foarte puține cazuri, diabet insipid.

Vârful de incidență al craniofaringiomului este inițial între 6 și 10 ani și mai târziu la 11-15 ani. Craniofaringioamele sunt de dimensiuni mari în momentul stabilirii diagnosticului și sunt frecvent mase multilobulate, cu componente solide și chistice și o cantitate semnificativă de calcificări.

Dimensiunile tumorii și proximitatea sa cu hipotalamusul, căile vizuale și arterele carotide ca și tendința craniofaringiomului de a fi destul de rezistent și aderent la structurile cerebrale critice și sub suprafața lobilor frontali, face dificilă îndepărtarea sau extirparea chirurgicală (Grill J și colab., 2001; Muller HL și colab., 2004). În ciuda decadelor de experiență clinică, există controverse privind managementul optim. Extirparea completă a tumorii determină în 80-95% o rată de supraviețuire de 10 ani; se poate, de asemenea, asocia cu dificultăți neurocognitive și tulburări semnificative de comportament, iar la foarte mulți pacienți se notează prezența de deficite hormonale permanente (Grill J și colab., 2001). După extirparea totală a tumorii, mulți pacienți vor necesita, pentru procesul de creștere, suplimentări terapeutice [tiroidă, hormon de creștere, suplimentare cortizonică cronică, DDAVP pentru terapia diabetului insipid (necesar la 75% din pacienți)].

Gradul afectării neurocognitive sau psihologice este tradus prin diminuarea severă a memoriei, tulburări comportamentale și obezitate, secundare leziunilor subfrontale și hipotalamice, ce pot fi severe și în unele cazuri amenințătoare de viață (Puget S și colab., 2007). Sunt semnificative abordările alternative care includ rezecția parțială a tumorii și/sau aspirația chistului, urmată de radioterapie ce pot fi eficiente în controlul bolii (Sands SA și colab., 2005). Brachiterapia intercavitară cu folosirea  $p^{32}$  sau  $y^{90}$ , aspirațiile chistice repetate sau administrarea intrachistică de bleomicină pot fi utile în situații selectate (Merchant TE și colab., 2006; Kobayashi T și colab., 2005). Chiar după intervenții chirurgicale puțin agresive și după alte metode de tratament, sechelele pot apărea. Deficitele hormonale sunt puțin probabile dacă tija glandei pituitare este conservată (Caceres A, 2005).

## Tumori cu celule germinale (Germinoame)

Tumorile cu celule germinale, care constituie aproximativ 2-5% dintre toate tumorile cerebrale ale copilului, provin predominant din regiunea supraselară și pineală, dar pot apărea pretutindeni în SNC (Balmaceda C și colab., 1998). În ciuda relativei rapide rate de creștere, ele pot să fie insidioase după 6 luni - 1 an de la debutul inițial al simptomelor, care pot include dificultăți școlare, poliurie, probleme de comportament, care apar la 1/3 din pacienți. Germinoamele și tumorile cu celule germinative mixte reprezintă 60% dintre „masele“ tumorale ale regiunii pineale. Germinoamele pot fi prezente în ambele regiuni (regiunea supraselară și regiunea pineală) la o proporție de 10-20% dintre pacienți. Pacienții cu simptomatologie legată de afectarea regiunii pineale prezintă simptome de hidrocefalie și/sau de leziune tectală directă (*sindrom Parinaud*); pacienții cu leziuni atât în regiunea pineală, cât și în regiunea supraselară, prezintă diabet insipid sau alte deficite hormonale, chiar în cauzele cu manifestări neuro-radiografice echivoce (Packer și colab., 2008). Tumorile din regiunea talamică și cele diseminate în SNC (*creier și măduva spinării*) pot fi mai dificil de diagnosticat și nu demonstrează „intensificare“ caracteristică la substanța de contrast.

Confirmarea histologică este uzuală, dar nu este întotdeauna necesară pentru diagnosticul de germinom și diferențiere de alte tumori ale regiunii pineale ca pineocitomul și teratomul (Muller HL și colab., 2005; Balmaceda C și colab., 1998). Niveluri crescute în LCR, în cazuri selectate, și în sânge de alfa-fetoproteină și de  $\beta$ -HCG pot fi utile pentru confirmarea unei tumori cu celule germinative mixte. Niveluri crescute numai de *beta-human chorionic gonadotropin* (b-HCG) sunt utile pentru diagnosticul de *choriocarcinom*. O subvarietate de germinom, *variantea syncytiotrophoblastică* – prezintă niveluri moderate de b-HCG în LCR. Intervenția chirurgicală la pacienții presupuși că prezintă tumori cu celule germinative de obicei este rezervată acelor pacienți la care diagnosticul nu poate fi efectuat prin prezența markerilor caracteristici în LCR sau în cazul în care tumora este foarte mare și impune evacuarea sau eliminarea „masei“ voluminoase (Packer și colab., 2008).

Terapia prin iradiere a fost modalitatea inițială de terapie la pacienții cu germinom pur; *boost radioterapia cranio-spinală* plus *boost radioterapia locală* poate fi curativă în 95% dintre pacienți (Packer și colab., 2008), incluzând și pe

cei cu diseminare a tumorii în momentul efectuării diagnosticului (Packer RJ și colab., 2000; Packer RJ și colab., 2008; Legido A, Packer RJ, Sutton LN și colab., 1989). Germinoamele sunt, totuși, chimiosensibile și tratamentul chimioterapic pre-iradiere urmat de radioterapie strict localizată, alături de terapie intraventriculară poate fi eficientă și determină într-o oarecare măsură sechele rare, datorită evitării iradierii totale a SNC (Bamberg M și colab., 1999; Bouffet E și colab., 1999; Balmaceda C și colab., 1996). În mod diferit, pacienții cu tumori cu celule germinale mixte prezintă numai 40-60% probabilitate de control de lungă durată a bolii după radioterapie ca terapie unică. La acești pacienți, regimurile chimioterapice *multidrog* (cisplatin+etoposid) administrat fie înainte, fie după radioterapie poate să determine o ameliorare a ratelor de supraviețuire (Yoshida J și colab., 1993).

## Tumorile plexurilor choroide

Tumorile plexurilor choroide sunt relativ neobișnuite, constituind 1-5% dintre tumorile pediatrice (Berger C și colab., 1998; Pencolet P și colab., 1998; McEvoy AW și colab., 2000). Papiloamele plexurilor choroide, din cauza localizării lor intraventriculare și asocierii cu super-producția și blocajul căilor de reabsorbție a LCR, determină predominant hidrocefalie. Papiloamele apar de notorietate la copiii de vârstă mică și determină hidrocefalie masivă. Creșterea lor este evidențiată prin evaluarea prenatală prin ultrasonografie. Spre deosebire de situația de la copilul mare și adult, în care, în mod comun, papiloamele provin din ventriculul al IV-lea, tumorile infantile provin clasic din ventriculii laterali și pot fi bilaterale. Tratamentul de alegere în papiloamele plexurilor choroide constă în „îndepărtarea“ lor chirurgicală. Datorită marcatei vascularizații a acestor tumori, hidrocefaliei masive adesea prezentă și vârstei pacientului, ele pot prezenta o considerabilă mortalitate chirurgicală.

Carcinoamele plexurilor choroide sunt mult mai probabil invadante în parenchimul cerebral învecinat decât papiloamele. În ciuda agresivității lor histologice rezecția totală singură poate determina un control al afecțiunii pe termen lung (Packer RJ și colab., 2008). Tratamentul optim în carcinoamele plexurilor choroide cu rezecție subtotală este neclar. Deși chimioterapia adjuvantă și radioterapia au fost folosite cu răspuns favorabil, eficacitatea pe termen lung a acestei abordări este dificil de demonstrat (Balmaceda C și colab., 1996;

Yoshida J și colab., 1993; Berger C și colab., 1998; Pencalet P și colab., 1998; McEvoy AW și colab., 2000).

### Tumorile măduvei spinării

Tumorile măduvei spinării pot fi extrem de dificil de diagnosticat la copii, care pot prezenta: întârzierea în mers și la copiii mai mari cu tulburări de mers dificil de a fi caracterizate (Merchant TE și colab., 2000; Epstein F și colab., 1995). Durerile de spate sunt frecvente, dar adesea nespecifice și inițial nelocalizate, iar anomaliile senzoriale sunt frecvent dificil de a fi caracterizate la copii. Tumorile din regiunea conus-ului determină precoce dificultăți ale funcției intestinale și ale vezicii urinare. Tumorile măduvei spinării sunt sub 10% dintre toate neoplazmele SNC. Cele mai comune leziuni primare ale SNC sunt constituite de gliome și endimoame. Pacienții cu NF-1 (neurofibromatoză tip 1) sunt predispuși să dezvolte astrocitoame intramedulare și sunt cu risc crescut pentru compresiune medulară extrinsecă prin neurofibroame. Copiii cu NF-2 (neurofibromatoză tip 2) sunt predispuși probabil să prezinte endi-

moame intramedulare, care sunt frecvent indolente și necesită o terapie „ușoară“ timp de mai mulți ani.

La pacienții cu *gliome low-grade*, MRI evidențiază o măduvă a spinării mărită, hipointensă, în momentul efectuării diagnosticului asociată cu *syrinx* fin. Se notează o intensificare focală, în special în tumorile pilocytice. În general, endimoamele sunt puțin mai circumscrise decât astrocitoamele.

Astrocitoamele spinale *low-grade* pot fi tratate efectiv prin rezecția chirurgicală extensivă sau prin rezecție parțială urmată de radioterapie sau, posibil, la copiii mici de chimioterapie (Constantini S și colab., 2000; Bouffet E și colab., 1998). Evoluția la pacienții care au endimoame este puțin mai variabilă, deși controlul pe termen lung după rezecție și radioterapie adjuvantă uzuală este posibil.

Leziunile *high-grade* pot fi foarte dificil de rezecat chiar după radioterapie, cei mai mulți pacienți prezentând recidive ale tumorii la 3-5 ani de la efectuarea diagnosticului, asociate cu diseminare neuroaxială (Constantini S și colab., 2000).

### BIBLIOGRAFIE

1. Albright AL, Sposto R, Holmes E et al – Correlations of neurosurgical subspecialization with outcomes in children with malignant brain tumors. *Neurosurgery*, 2004, 47, 897-887.
2. Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M et al – Chemotherapy without irradiation – a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an interational cooperative trial. The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. *J Clin Oncol*, 1996, 14, 2908-2915.
3. Balmaceda C, Modak S, Finlay J – Central nervous system germ cell tumors. *Semin Oncol*, 1998, 25 (2), 243-250.
4. Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G et al – Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MaKEJ 83/86/89. *J Clin Oncol*, 1999, 17, 2585-2592.
5. Berger C, Thiesse P, Lellouch-Tubiana A et al – Choroid plexus carcinoma in childhood: clinical features and prognostic factors. *Neurosurgery*, 1998, 42, 470-475.
6. Biegel JA, Zhou JY, Rorke LB et al – Germ line and acquired mutations of INI in atypical teratoid and rhabdoid tumours. *Cancer Res*, 1999, 59, 74-79.
7. Bouffet E, Baranzelli MC, Patte C et al – Combined treatment modality for intracranial germinomas: results of a multicentre SFOP experience. Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *Br J Cancer*, 1999, 79, 1199-1204.
8. Bouffet E, Perilongo G, Canete A et al – Intracranial ependymomas in children: a critical review of prognosis factors for cooperation. *Med Pediatr Oncol*, 1999, 30, 319-329.
9. Bouffet E, Pierre-Kahn A, Marchal JC et al – Prognostic factors in pediatric spinal astrocytoma. *Cancer*, 1998, 83, 2391-2399.
10. Burger PC, Cohen KJ, Rosenblum MK et al – Pathology of diencephalic astrocytomas. *Pediatr Neurosurg*, 2000, 32, 214-219.
11. Caceres A – Intracavitary therapeutic options of cystic craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*, 2005, 21, 705-718.
12. CBTRUS, 2005 – Statistical report: primary brain tumors in the United States, 1995-1999. Published by the Central Brain Tumor Registry of the United States.
13. Ciurea AV, Vasilescu G, Nuțeanu L et al – Neurosurgical management of cerebral astrocytoma in children. *Ann N/Y Acad Sci*, 1997, 824, 237-240.
14. Constantini S, Miller DC, Allen JC et al – Radical excision of intramedullary spinal cord tumors: surgical morbidity and long-term follow-up evaluation in 164 children and young adults. *J Neurosurg*, 2000, 93, 183-193.
15. Coppes MJ, Lau R, Ingram LC et al – Open-label comparison of the efficacy of single intravenous doses of dolasetron mesylate in pediatric cancer patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy. *Med Pediatr Oncol*, 1999, 33, 99-105.
16. Cowan R, Hoban P, Kelsey A et al – The gene for the nevoid basal cell tumour suppressor gene in medulloblastoma. *Br J Cancer*, 1997, 76, 141-145.
17. 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 (24), 1725-1731.
18. Eberhart CG, Kratz J, Wang Y et al – Histopathological and molecular prognostic markers in medulloblastoma: c-myc, N-myc, TrkC and anaplasia. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2004, 63 (5), 4441-4449.
19. Ellison DW, Onilude OE, Lindsey JC et al – Beta-catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group brain tumour committee. *J Clin Oncol*, 2005, 23, 7951-7957.
20. Epstein F, Constantini P – Spinal cord tumors of childhood. In: Pang D, editor. Disorders of the pediatric spine. New York: Raven Presse, 1995, p. 55-76.
21. Farmer JP, Montes JL, Freeman C et al – Brainstem gliomas: a 10 year institutional review. *Pediatr Neurosurg*, 2001, 34, 206-214.

22. **Finizio FS** – CT and MRJ aspects of supratentorial hemispheric tumors of childhood and adolescence. *Childs Nerv Syst*, 1995, 11, 559-567.
23. **Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ** et al – Randomized phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustine and prednisone with the eight drugs in 1 day regimen. Children's cancer Group. *J Clin Oncol*, 1995, 13, 112-123.
24. **Gajjar A, Hernan R, Kocak M** et al – Clinical, histopathologic and molecular markers of prognosis: toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (6), 984-993.
25. **Geyer JR, Jennings M, Sposto** et al – Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2005, 23, 7621-7631.
26. **Giagaspero F, Rigobella L, Badiali M** et al – Large-cell medulloblastoma, a distinct variant with highly aggressive behavior. *Am J Surg Pathol*, 1992, 16 (7), 687-693.
27. **Gilbertson S, Wickramasinghe C, Hernan R** et al – Clinical and molecular stratification of disease risk in medulloblastoma. *Br J Cancer*, 2001, 85, 705-712.
28. **Grill J, Le Lelay Mc, Gambarell D** et al – Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma age: a multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*, 2001, 19, 1288-1296.
29. **Gropman AL, Packer RJ, Nicholson HS** et al – Treatment of diencephalic syndrome with chemotherapy: growth, tumor response and long-term control. *Cancer*, 1998, 83, 166-172.
30. **Grotzer 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.
31. **Grotzer MA, Janss AJ, Fung K** et al – TrkC expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors. *J Clin Oncol*, 18, 1027-1035.
32. **Gurney JG, Bunin GR** – CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms. In: Ries LAG, SM, Gurney et al editors. Cancer incidence and survival among children (MD). National Cancer Institute SEER, program, 1999, p. 51-63.
33. **Horn B, Heideman R, Geyer R** et al – A multi-institutional retrospective study of intracranial ependymoma in children identification of risk factors. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1999, 21, 203-211.
34. **Jakacki R, Zeltzer PM, Boyett JM** et al – survival and prognostic factors following radiation and/or chemotherapy for primitive neuroectodermal tumors of the pineal region in infants and children: a report of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*, 1995, 13/61, 1377-1383.
35. **Kayama T, Tominaga T, Yoshimoto T** – Management of pilocytic astrocytoma. *Neurosurg Rev*, 1996, 19, 217-220.
36. **Kleihues P, Cavenee WK** – Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymoma in children: a report of the Children's Cancer Group, Lyon, France: JARC Press, 2000.
37. **Kobayashi T, Kida Y, Mori Y** et al – Long-term results of gamma knife surgery for the treatment of craniopharyngioma in 98 consecutive cases. *J Neurosurg*, 2005, 102 (Peds, 6), 428-
38. **Kuhl J, Muller HL, Berthold F** et al – Preradiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: results of the German pilot trial HIT '88 / '89. *Klin Padiatr*, 1998, 210 (4), 227-233.
39. **Legido A, Packer RJ, Sutton LN** et al – Suprasellar germinoms in childhood. A reappraisal. *Cancer*, 1989, 63, 340-344.
40. **Lindor NM, Greene MH** – Mayo Familial Cancer Program. The concise handbook of family cancer syndromes. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90, 1039-1071.
41. **MacDonald TJ, Areson E, Sposto R** et al – Phase II study of high-dose chemotherapy before radiation in children with newly diagnosed high-grade astrocytoma: final analysis of Children's Cancer Group study 9933. *Cancer*, 2005, 104, 2862-2871.
42. **MacDonald TJ, Brown KM, La Fleure B** et al – Expression profiling of medulloblastoma: PDGFRA and the RAS/MAPK pathway as therapeutic targets for metastatic disease. *Nat Genet*, 2001, 29, 143-152.
43. **MacDonald TJ, Rood B, Santi MR** et al – Advances in the diagnosis, molecular genetics and treatment of pediatric embryonal CNS tumors. *Oncologist*, 2003, 8, 174-186.
44. **Mandell LR, Kadota R, Freeman C** et al – There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a pediatric oncology group phase III trial comparing conventional vs. Hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 93, 959-964.
45. **Marchese MJ, Chang CH** – Malignant astrocytic gliomas in children. *Cancer*, 1990, 65, 2771-2778.
46. **Massimino M, Gardola L, Spreafico F** et al – Supratentorial primitive neuroectodermal tumors (S-PNEET) in children: a prospective experience with adjuvant intensive chemotherapy and hyperfractionated accelerated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64, 1031-1037.
47. **Massimino M, Giagaspero F, Garre ML** et al – Salvage treatment for childhood ependymoma after surgery only pitfalls of omitting at once adjuvant treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(4), 1440-1445.
48. **McEvoy AW, Harding BN, Phipp KP** et al – Management of choroid plexus tumours in children: 20 years experience at a single neurosurgical center. *Pediatr Neurosurg*, 2000, 32, 192-199.
49. **McGaughan JM, Harris DL, Donnai E** et al – A clinical study of type 1 neurofibromatosis in northwest England. *J Med Genet*, 1999, 36, 197-203.
50. **Merchant TE, Jenkins JJ, Burger PC** et al – Influence of tumor grade on time to progression after irradiations for localized ependymoma in children. *J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53, 52-57.
51. **Mulhern RK, Kepner JL, Thomas PR** et al – Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced – dose cranio-spinal irradiation: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 1989, 16, 1723-1728.
52. **Merchant TE, Kiehna EN, Kun LE** et al – Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric patients with craniopharyngioma and correlation of surgical factors and radiations dosimetry with charge in cognitive function. *J Neurosurg*, 2006, 104 (Peds 2), 54-102.
53. **Merchant TE, Kiehna EN, Thompson SJ** et al – Pediatric low-grade and ependymal spinal cord tumors. *Pediatr Neurosurg*, 2000, 32, 30-36.
54. **Merchant TE, Mulhern RK, Krasin MJ** et al – Preliminary results from a phase II trial of conformal radiation therapy and evaluation of radiation-related CN effects for pediatric patients with localized ependymoma. *J Clin Oncol*, 2004, 22, 31, 56-62.
55. **Müller HL, Albanese A, Calaminus G** et al – Consensus and perspectives on treatment strategies in childhood craniopharyngioma: results of a meeting of the craniopharyngioma study group (SIOP), Geneva, 2004. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19, 453-454.
56. **Müller HL, Bruhnken G, Emser A** et al – Longitudinal study on quality of life in 102 survivors of childhood craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*, 2005, 21, 975-980.
57. **Neglia JP, Robison LL, Stovall M** et al – New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98, 1528-1537.
58. **Packer RJ** – Chemotherapy: low-grade gliomas of the hypothalamus and thalamus. *Pediatr Neurosurg*, 2001, 32, 259-263.
59. **Packer RJ, Biegel JA, Blancy S** et al – Atypical teratoid / rhabdoid tumor of the central nervous system: report on workshop. *J Ped Hem/Onc*, 2002, 24(5), 337-342.
60. **Packer RJ, Cogen P, Vezina G** et al – Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro Oncol*, 1999, 1, 232-250.
61. **Packer RJ, Cohen BH, Cooney K** – Intracranial germ cell tumors. *Oncologist*, 2000, 5, 312-320.
62. **Packer R, Gajjar A, Vezina G** et al – Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*, 2006, 24(25), 4202-4208.
63. **Packer RJ, MacDonald Tobey, Vezina G** – Central Nervous System Tumors. *Pediatr Clin N Am*, 2008, 55, 121-145.
64. **Paraf F, Jothy S, Van Meir EG** – Brain tumor polyposis syndrome: two genetic diseases? *J Clin Oncol*, 1997, 15, 2744-2758.

65. **Pencalet P, Sainte-Rose C, Lellouch-Tubiana A** et al – Papillomas and carcinomas of the choroid plexus in children. *J Neurosurg*, 1998, 88, 521-528.
66. **Pollack IF** – Brain tumors in children. *N Engl J Med*, 1994, 331, 1500-1507.
67. **Pollack IF** – The role of surgery in pediatric gliomas. *J Neurooncol*, 1999, 42, 271-288.
68. **Pollack IF, Claassen D** et al – Low-grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases. *J Neurosurg*, 1995, 82, 536-547.
69. **Pollack IF, Gerszten PC, Martinez AJ** et al – Intracranial ependymomas of childhood long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery*, 1995, 37, 656-666.
70. **Pomeroy S, Tamayo P, Gaasenbeek M** et al – Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature*, 2002, 415 (6870), 436-442.
71. **Popescu Valeriu, Bleahu ID, Bleahu Camelia** – Tumorile sistemului nervos central. În: Popescu Valeriu (sub redacția), *Neurologie pediatrică*, Vol. 1, ch. 20, p. 560-592.
72. **Puget S, Garnett M, Wray A** et al – Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. *J Neurosurg*, 2007, 106 (Peds 1), 3-12.
73. **Raffel C, Jenkins RB, Frederick L** et al – Sporadic medulloblastomas contain PTCH mutation. *Cancer Res*, 1997, 57, 842-845.
74. **Ray A, Ho M, Ma J** et al – A clinicobiological model predicting survival in medulloblastoma. *Clin Cancer Res*, 2004, 10, 7613-7620.
75. **Read TA, Hegedus B, Wechsler-Reya R** et al – The neurobiology of neuro-oncology. *Ann Neurol*, 2006, 6, 3-11.
76. **Reddy AT, Janas AJ, Phillips PC** et al – Outcome for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with surgery, radiation and chemotherapy. *Cancer*, 2000, 88 (9), 2189-2193.
77. **Rickert CH, Paulus W** – Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Childs Nerv Syst*, 2001, 17, 503-511.
78. **Ris MD, Packer R, 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.
79. **Robertson PL, Zeltzer PM, Boyett JM** et al – Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymoma in children: a report of the Children's Cancer Group. *J of Neurosurg*, 1998, 88, 695-703.
80. **Ron E, Modan B, Boice JD** et al – Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med*, 1988, 319, 1033-1039.
81. **Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA** – Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of a entity. *J Neurosurg*, 1996, 85, 56-65.
82. **Rubin G, Michowitz S, Horev G** et al – Pediatric brain stem gliomas: an update. *Childs Nerv Syst*, 1998, 14, 167-173.
83. **Rutkowski S, Bode U, Deinlein F** et al – Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med*, 2005, 352 (10), 978-986.
84. **Sands SA, Milner JS, Goldberg J** et al – Quality of life and behavioral follow-up study of pediatric survivors of craniopharyngioma. *J Neurosurg*, 2005, 103 (Peds 4), 302-311.
85. **Spotro R, Ertel JJ, Jenkin RD** et al – The effectiveness of chemotherapy for treatment of high-grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Children's Cancer Study Group. *J Neurooncol*, 1989, 7, 165-177.
86. **Taylor RE, Bailey CC, Robinson K** et al – Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma. The International Society of Pediatric Oncology United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (8), 1582-1591.
87. **Timmermann B, Kortmann RD, Kuhl J** et al – Role of radiotherapy in the treatment of supratentorial primitive neuroectodermal tumors in childhood: results of the prospective German brain tumor trials HIT 88/89 and 91. *J Clin Oncol*, 2002, 20, 842-849.
88. **Undjian S, Marinov M, Georgiev K** – Long-term follow-up after surgical treatment of cerebellar astrocytomas in 100 children. *Child Nerv Syst*, 1989, 5, 99-101.
89. **Varley JM, Evans DGR, Birch JM** – Li-Fraumeni syndrome – a molecular and clinical review. *Br J Cancer*, 1997, 76, 1-14.
90. **Vežina LG** – Neuroradiology of childhood brain tumors: new challenges. *J Neuro-Oncol*, 2005, 75, 243-252.
91. **Webb DW, Fryer AE, Osborne JP** – Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study. *Dev Med Child Neurol*, 1996, 38, 146-155.
92. **Wisoff JH, Boyett JM, Berger MS** et al – Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no CCG – 945. *J Neurosurg*, 1998, 89, 52-59.
93. **Wolff JE, Gnekow AK, Kortmann RD** et al – Preradiation chemotherapy for pediatric patients with high-grade glioma. *Cancer*, 2002, 94, 264-271.
94. **Yoshida J, Sugita K, Kobayashi T** – Treatment of intracranial germ cell tumors: effectiveness of chemotherapy with cisplatin and etoposide (CDDP and VP<sub>16</sub>). *Acta Neurochir (Wien)*, 1993, 120, 111-117.