

# TUMORJI OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

*Lidija Kitanovski*

## UVOD

Letna incidenčna stopnja tumorjev osrednjega živčevja (OŽ) pri otrocih je 25–40 na milijon otrok. Nekoliko (1,2-krat) so ti tumorji pogostejši pri dečkih kot pri deklicah. Najpogostejši so v starosti do štirih let, nato njihova pogostost pada do najnižje v starosti 15–9 let, pozneje pa znova raste (1).

Medtem ko se je zaradi učinkovitega, tudi dobrega podpornega zdravljenja smrtnost zaradi drugih malignih bolezni v otroštvu v zadnjih 30 letih zmanjšala za 50–60 %, se je smrtnost zaradi tumorjev OŽ v istem obdobju zmanjšala le za 20 %, in kar ena tretjina otrok, ki umre zaradi maligne bolezni, dejansko umre zaradi tumorja OŽ (9–11 otrok/milijon otrok letno) (1).

Po mestu pojavljanja razvrščamo tumorje OŽ v:

- supratentorialne tumorje (večinoma vzniknejo v velikih možganih);
- infratentorialne tumorje oz. tumorje v zadnji kotanji (večinoma vzniknejo v strukturah malih možganov ali možganskega debla);
- tumorje, ki vzniknejo v spinalnem (hrbteničnem) kanalu.

kljub temu da tumorji OŽ zasedajo drugo mesto med vsemi malignimi boleznimi otrok, so v primerjavi s tumorji OŽ pri odraslih redka bolezen. Medtem ko so pri otrocih infratentorialni tumorji vsaj tako pogosti kot supratentorialni, so pri odraslih pogostejši supratentorialni. Najpogostejši tumorji OŽ pri otrocih so malo maligni gliomi, med malignimi pa meduloblastom. Pri odraslih so najpogostejši hudo maligni gliomi (glioblastom) (1).

Tumorji OŽ največkrat primarno zrastejo v OŽ in se zelo redko širijo v druge organe. V OŽ pa lahko vzniknejo tudi neoplazme, ki se sicer pretežno pojavljajo zunaj OŽ (na primer ne-Hodgkinov limfom, tumorji zarodnih celic, histiocitoza). Včasih se lahko v OŽ razširijo maligne bolezni, ki vzniknejo zunaj OŽ, na primer levkemija, limfom, zasevki solidnih tumorjev. V OŽ pa se lahko z neposredno rastjo razširijo tudi rakavi tumorji iz bližnjih struktur. Včasih se tumorji OŽ pojavijo po zdravljenju poprejšnje maligne bolezni zunaj OŽ; gre za sekundarne tumorje OŽ.

## KLINIČNA SLIKA

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

- znaki zvišanega intrakranialnega pritiska (glavobol, bolečina in otrdelost vratu, motnje vida, motnje zavesti, epileptični status, spremembe kardiorespiratorne funkcije);
- zvečan obseg glave (pri majhnih otrocih);
- žariščni nevrološki izpadi;
- epilepsija;
- oftalmološke manifestacije (zmanjšana ostrina vida, motnje bulbomotorike, izpadi v vidnem polju, nenormalnosti očesnega ozadja, izguba zeničnih reakcij, očesne značilnosti fakomatoz – hamartomi);
- nevroendokrine motnje, motnje rasti in prehrabene motnje, vključno z neuspevanjem;
- vedenjske motnje in motnje v razvoju;
- bolečine v predelu hrbtenice pri tumorjih hrbtenjače;
- kožne manifestacije fakomatoz (madeži bele kave, neurofibromi, adenoma sebaceum).

Tumorji OŽ se pogosto pojavljajo v povezavi z nekaterimi dednimi stanji oz. dejavniki tveganja, kot so fakomatoze (neurofibromatoza tip 1 (NF-1) in tip 2 (NF-2), tuberozna skleroza), Gorlinov sindrom (multipli bazocelularni in drugi karcinomi), Turcotov sindrom ali *brain-tumor polyposis syndrome* (podedovana intestinalna polipoza, tumorji OŽ), Li-Fraumenijev sindrom (karcinom dojke, sarkomi, tumorji OŽ), Taybi-Rubinsteinov sindrom (nizka rast, mentalna retardacija, dismorfija), Lindauov sindrom (okularna angiomatoza), Bloom sindrom (nizka rast, teleangiektazije) in Downov sindrom (germinativni tumorji) (1).

Najbolj ogroženi s tumorjem OŽ so otroci, katerih starši ali sorojenec so imeli tumor OŽ (3–9-krat večja verjetnost), ki so družinsko obremenjeni z levkemijo ali sarkomi in po obsevanju glave (sekundarni tumor OŽ) (1).

## DIAGNOSTIKA

Za postavitev diagnoze sta potrebna natančna anamneza in klinični pregled, vključujoč dober nevrološki in okulistični pregled, neredko tudi endokrinološko testiranje. Opravimo slikovno diagnostiko – magnetnoresonančno (MR) ali računalniškotomografsko (CT) slikanje glave in/ali spinalnega kanala, MR spektroskopijo –, pregledamo likvor na maligne celice in, če je treba, določimo raven tumorskih označevalcev v likvorju in krvi (ob sumu na germinativnocelične tumorje). Tumor natančno opredelimo s patohistološkim pregledom tumorskega tkiva, kar je ključno za izbor najprimernejšega načina zdravljenja. Ta pregled se opravi po kirurški odstranitvi tumorja, kadar pa ta ni mogoča, opravimo zgolj biopsijo (odprto ali stereotaktično). Le izjemoma (npr. pri tipično rastočih gliomih vidne poti pri bolnikih z NF ali

tipično rastočih difuznih tumorjih ponsa, nedostopnih biopsiji) odstopimo od biopsije in patohistološkega pregleda.

Da bi lahko ustrezno načrtovali pooperacijsko zdravljenje, je pri večini malignih tumorjev OŽ treba ugotoviti, ali in koliko se je tumor razširil po OŽ (ali celo zunaj OŽ) in ali je bil tumor z operacijo povsem odstranjen. Za oceno razširjenosti opravimo MR slikanje glave in spinalnega kanala ter pregledamo likvor na maligne celice (po možnosti pred operacijo, sicer pa 14 dni po operaciji). Za oceno pooperacijskega ostanka opravimo MR slikanje glave (spinalnega kanala pri tumorju v hrbtenjači) v 48 urah oz najpozneje v 72 urah po posegu; pozneje reaktivne spremembe preveč motijo interpretacijo MR slik.

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je odvisno od vrste tumorja, njegove lokacije in s tem povezane možnosti odstranitve ter od otrokove starosti. Pri nekaterih tumorjih, npr. malo malignem gliomu, kraniofaringeomu, zrelem teratomu, zadošča operacijsko zdravljenje, večinoma pa operaciji sledi obsevanje in/ali kemoterapija, npr. pri malignih tumorjih, pri katerih bolnika ni mogoče v celoti pozdraviti le z operacijo, in pri nekaterih benignih tumorjih, ki jih ni mogoče v celoti operacijsko odstraniti, zaradi svoje nezadržne rasti pa bi ogrozili življenje ali kakšno od pomembnih življenjskih funkcij.

Kirurg poskuša odstraniti tumor v celoti ali vsaj čim bolj. Včasih zaradi lokacije tumorja odstranitev ni mogoča ali bi bila posledica nesprejemljivo huda nevrološka okvara.

Tumor je mogoče obsevati le lokalno (obsevanje ležišča tumorja z varnostnim robom) ali pa obsevamo glavo oz. celo vso kraniospinalno os. Izbrano obsevanje (velikost obsevalnega polja, vrsta žarkov, doza) je odvisno od vrste in razširjenosti tumorja v OŽ in od otrokove starosti. Možno je tudi stereotaktično obsevanje. Pri majhnih otrocih z obsevanjem tvegamo hude pozne nevropsihološke posledice, zato se zanj le redko in izjemoma odločimo.

Za kemoterapevtsko zdravljenje uporabljamo sistemske kemoterapevtike, ki dobro prehajajo skozi krvnožilno pregrado (so topni v maščobah ali pa jih damo v velikem odmerku – npr. velik odmerek metotreksata) in za katere vemo, da so učinkoviti pri obravnavani vrsti tumorja. Kemoterapevtike lahko dajemo tudi neposredno v OŽ, bodisi z intratekalnim vbrizgavanjem ali pa z neposrednim vbrizgavanjem v ventrikularni prostor (s pomočjo rezervoarja Omay).

Nepogrešljiva dela celostnega zdravljenja sta podporno medikamentno zdravljenje za lajšanje zapletov, ki so posledica rasti tumorja ali zdravljenja

(antiemetiki, antiepileptiki, hormonsko nadomestno in antiedemakol zdravljenje, protibolečinska in protimikrobna zdravila), in psihosocialna podpora.

## PROGNOZA

Prognoza je odvisna od vrste tumorja in njegove razširjenosti, največkrat pa tudi od radikalnosti operativnega posega in starosti otroka.

## KLASIFIKACIJA TUMORJEV OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Za razvrščanje primarnih tumorjev OŽ so se doslej uporabljale razne klasifikacije, trenutno veljavna pa je revidirana klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije – »klasifikacija WHO za razvrščanje primarnih tumorjev OŽ«, ki temelji pretežno na morfoloških merilih, vključuje pa tudi imunohistokemične in molekularno genetske značilnosti (2) in navaja naslednje skupine:

- **embrionalne neoplazme** – meduloblastom, supratentorialni primitivni neuroektodermalni tumor, atipični teratoidni rabdoidni tumor, endimoblastom, meduloepiteliom, nevroblastom;
- **astrocitomi** – pilocitni astroцитom, difuzni astroцитom, anaplastični astroцитom, glioblastom);
- **oligodendrogliomi** – oligodendrogliom, anaplastični oligodendrogliom;
- **mešani gliomi** – oligoastroцитom, anaplastični oligoastroцитom;
- **ependimomi** – **miksopapilarni endimom, subependimom, endimom**, anaplastični endimom);
- **tumorji horioidnega pleteža** – papilom pleksusa, karcinom pleksusa;
- **glionevronske/nevronske tumorji** – gangliogliom, disembrioplastični nevroepitelijski tumor, centralni nevroцитom, cerebelarni liponevroцитom);
- **pinealne neoplazme** – pineocitom, pineoblastom, pinelani parenhimski tumorji z intermediarno diferenciacijo;
- **tumorji perifernih živcev** – švanom, nevrofibrom, maligni tumor ovojnice perifernega živca (angl. *malignant peripheral nerve sheath tumor*);
- **tumorji mening** – meningeomi, hemangiopericitom.

**Embrionalne neoplazme** vzniknejo iz nediferenciranih in nezrelih nevroepitelijskih celic z različno sposobnostjo diferenciacije. Obsegajo četrtno vseh tumorjev OŽ. Mednje uvrščamo pet entitet tumorjev. Tri entitete – infratentorialni PNET ali meduloblastom, supratentorialni PNET in endimoblastom – imajo histološke značilnosti drobnoceličnih okrogloceličnih tumorjev z različnim potencialom diferenciacije. Drugi dve entiteti – meduloepiteliom in atipični teratoidni rabdoidni tumor (ATRT) – kažeta drugačne histološke značilnosti. Med embrionalne neoplazme uvrščamo tudi nevroblastom, ki pa največkrat zraste zunaj OŽ (3).

**Meduloblastom (MB)** je najpogostejša maligna neoplazma OŽ pri otrocih, in sicer najpogosteje v starosti 1–4 let; pozneje ga je manj, v starosti 10–40 let celo za polovico. Zraste pod tentorijem v malih možganih, najpogosteje v vermisu oz. osrednjem delu malih možganov (3).

Patohistološko razlikujemo tri osnovne podtipе; klasični MB, dezmozoplastični/nodularni MB in velikocelični anaplastični MB. Klasični MB običajno vznikne v vermisu, medtem ko dezmozoplastični pogosteje zraste v malomožganskih poloblah in je pogostejši pri mladostnikih. MB pogosto zaseva znotraj OŽ, v meninge in likvor. Zasevanje zunaj OŽ je možno, vendar zelo redko. Je hudo malignen, kemosenzitivnen in radiosenzitivnen, bolnika ni mogoče pozdraviti le z operacijo. Več desetletij je bilo standardno zdravljenje pooperacijsko obsevanje kraniospinalne osi z dozo 35–36 Gy, in dodatnim obsevanjem zadnje kotanje do skupne doze 54–56 Gy. Gre za visoke obsevalne doze, zato se je tudi pri bolnikih, pri katerih je bil opisan način zdravljenja učinkovit (bolniki z MB s standardnim tveganjem), začelo uveljavljati zdravljenje s kemoterapijo, da bi zmanjšali dozo kraniospinalnega obsevanja. Cilj uporabe kemoterapije pri majhnih otrocih pa je bil odložitev ali celo opustitev obsevanja, da bi zmanjšali pozne posledice zdravljenja.

Pokazali so, da le zmanjšanje doze kraniospinalnega obsevanja signifikantno zveča pogostost relapsov pri bolnikih z MB s standardnim tveganjem (4, 5), medtem ko lahko dozo kraniospinalnega obsevanja varno znižamo (23,4 Gy) ob dodatku adjuvantne kemoterapije (6), saj tako ohranimo zadovoljivo 5–letno preživetje brez ponovitve bolezni (*event free survival*, EFS = 79 %). Tako se je zdravljenje z nižjo dozo kraniospinalnega obsevanja in adjuvantno kemoterapijo uveljavilo kot standardno pri bolnikih z nemetastatskim MB.

V nasprotju z dobrimi rezultati zdravljenja bolnikov z MB s standardnim tveganjem pa je uspešnost zdravljenja bolnikov z MB z velikim tveganjem (metastatski MB, velik pooperacijski ostanek > 1,5 cm<sup>2</sup>), zlasti tistih z metastatsko boleznijo, ki še vedno ne zadovoljuje. Medtem ko je velik pooperacijski ostanek pri bolnikih, ki so zdravljeni zgolj s pooperacijskim obsevanjem, neugoden napovedni dejavnik (7), pa se zdi, da velikost pooperacijskega ostanka izgubi svojo napovedno vrednost ob uporabi adjuvantne kemoterapije (8, 9) in se uspešnost zdravljenja približa tisti pri bolnikih s standardnim tveganjem. Uspehi zdravljenja metastatskega MB pa so še vedno nezadovoljivi in EFS je še večinoma manjša od 50% (9, 10).

Poseben problem je zdravljenje majhnih otrok z MB, ki je že samo slabo uspešno, dodatna težava pa so pozne nevropsihološke posledice zaradi obsevanja v zgodnjem otroštvu. Da bi se temu obsevanju izognili, bodisi odložili na pozneje ali pa v celoti opustili, vse kolaborativne skupine uporabljajo kemoterapijo. Z izjemo nemške študije HIT-SKK 92, v kateri so uporabljali metotreksat intraventricularno, so vse druge doslej pokazale, da

pomeni opustitev obsevanja in uporaba zgolj kemoterapije hudo tveganje ponovitve bolezni. Nekateri kolaborativni skupine preučujejo uporabo intenzivne kemoterapije in majhnih doz kraniospinalnega obsevanja (18 Gy) ali obsevanja zadnje kotanje, druge pa uporabo visokodozne kemoterapije in obsevanja le zadnje kotanje (3).

**Supratentorialni primitivni neuroektodermalni tumor (sPNET)** je hudo maligni embrionalni tumor, ki zraste v poloblah velikih možganov ali v pinealni regiji (pinealoblastom). Je redek tumor (2–3 % vseh tumorjev OŽ). Ima podobne biološke in klinične značilnosti kot MB, vendar je lokalno invazivnejši, še posebej pri mlajših bolnikih (11, 12), katerih delež je večji kot pri bolnikih z MB (več kot polovica otrok s sPNET je mlajših od 5 let) (12). Preživetje bolnikov s sPNET je znatno slabše kot z MB. Poročajo o 30-odstotnem 5-letnem preživetju in boljšem (57-odstotnem) 5-letnem preživetju pri otrocih, starih več kot 1,5 leta (13).

V 17–30 % sPNET vznikne v pinealni regiji (12, 14), govorimo o **pinealoblastomu**. Preživetje bolnikov s pinealoblastomom je znatno boljše od preživetja bolnikov sPNET (12).

Malo je dokazov o vplivu dobre kirurške odstranitve tumorja na izid zdravljenja. Vloga kemoterapije še ni povsem jasna, vendar raziskave kažejo, da je sPNET kemosenzitivna (13, 15, 16). Zdi se, da je kraniospinalno obsevanje z dodatnim obsevanjem ležišča tumorja temelj zdravljenja sPNET in da se z manjšanjem doze kraniospinalnega obsevanja preživetje pomembno zmanjša (14). Zaradi slabega preživetja bolnikov s sPNET so vsi otroci deležni kraniospinalnega obsevanja in kemoterapije. Da bi vsaj nekoliko zmanjšali verjetnost ponovne rasti tumorja, celo majhne otroke največkrat zdravimo vsaj z lokalnim obsevanjem.

**Atipični teratoidni rabdoidni tumor (ATRT)** je redek, hudo maligni tumor s kompleksno in raznoliko histološko sliko. Zraste pretežno pri otrocih do 3. leta starosti, rabdoidni največkrat sicer v ledvici, druga najpogostejša lokacija pa je OŽ. Tu se lahko pojavlja kjerkoli vzdolž nevralne osi, najpogosteje v malih možganih, poloblah velikih možganov in v cerebelopontinem kotu. Kadar vznikne v malih možganih, ga je včasih težko razlikovati od MB.

V 10–15 % se rabdoidni tumor ledvic pojavlja v povezavi z ATRT v OŽ.

Izvorna celica, iz katere vznikne, ni znana, v njegov nastanek pa je nedvomno vpleten tumor supresorski gen hSNF5/INI1 na 22. kromosomu (17, 18).

ATRT hitro raste, pogosto diseminira znotraj OŽ in ima slabo prognozo. Potrebno je agresivno multimodalno zdravljenje.

**Ependimoblastom** je redek tumor, ki običajno zraste pri majhnih otrocih v poloblah velikih možganov (v lateralnih ventriklih). Zdi se, da vznikne iz nevro-

epitelijskih celic periventrikularnih področij. Natančna incidenca ni znana, ker so v preteklosti ta tumor pogosto opredelili kot PNET ali anaplastični ependimom. Zelo hitro raste, pogosto zaseva v leptomeninge in se dostikrat konča s smrtjo. Potrebno je agresivno zdravljenje (17, 18).

**Meduloepiteliom** je zelo redek tumor, ki vznikne v prvih petih letih življenja supra- ali infratentorialno (18).

Nevroglijske neoplazme so najpogostejše neoplazme OŽ.

**Astroцитomi** obsegajo polovico (40–55 %) tumorjev OŽ pri otrocih. Njihova incidenca skozi otroštvo je stalna. Približno polovica (53 %) jih zraste supratentorialno (1).

Po klasifikaciji WHO jih razdelimo v štiri stopnje: pilocitni astroцитom (gradus I), difuzni astroцитom (gradus II), anaplastični astroцитom (gradus III) in glioblastom (gradus IV). Astroцитome gradusov I in II uvrščamo med malomaligne gliome (angl. low grade gliomas, LGG), astroцитome gradusov III in IV pa med hudo maligne gliome (angl. high grade gliomas, HGG).

V praksi astroцитome delimo tudi na difuzne astroцитome (fibrilarni astroцитom, anaplastični astroцитom, glioblastom) in druge astroцитne tumorje (pilocitni astroцитom, pleomorfni ksantoastroцитom, subependimski gigantocelični astroцитom). Pri difuznem astroцитomu meje tumorja neostro prehajajo v zdravo možgansko tkivo; ta entiteta zajema zvezni spekter diferenciacije in gradusa (gradus II–IV). Difuzni astroцитomi, ki se pojavljajo pri otrocih, so večinoma hudo maligni (gradus III ali IV) in se najpogosteje pojavijo v možganskem deblu (18).

Drugi gliomi obsegajo do 10 % opredeljenih tumorjev OŽ. Mednje prištevamo **oligodendrogliome** in **mešane gliome** (oligoastroцитom in anaplastični oligoastroцитom). V literaturi pogosto niso nadalje opredeljeni (1).

**Oligodendrogliomi** so dobro diferencirani tumorji, ki zrastejo pretežno v možganskih poloblah pri odraslih. Pri otrocih so redki, poleg tega nekateri drugi tumorji kažejo značilnosti oligodendrogliomov in je možno, da so nekateri primeri napačno razvrščeni v to skupino. Glede na stopnjo diferenciacije jih delimo v oligodendrogliome (gradus II) in anaplastične oligodendrogliome (gradus III).

**Malo maligni gliomi** (LGG) obsegajo 30–40 % vseh primerov primarnih tumorjev OŽ, njihova letna incidenčna stopnja je 10–12 primerov na milijon otrok (19). Pojavljajo se pri otrocih vseh starosti, neredko v povezavi z nekaterimi dednimi boleznimi kot so NF-1, tuberozna skleroza in Li-Fraumenijev sindrom. LGG, zlasti optičnega živca in diencefalona, se pojavijo pri kar 5–15 % bolnikov z NF-1 (20–22) in do 50 % bolnikov z gliomom optičnih poti ima NF-1 (23, 24).

Med gliomi so pri otrocih najpogostejši **pilocitni astrocitomi**, ki največkrat vzniknejo v malih možganih, optični poti, hipotalamusu, možganskem deblu ali središčnih strukturah v globini polobel velikih možganov (v bazalnih ganglijih). Če se pilocitni astrocitom razširi znotraj OŽ, kar je redko, ga imenujemo diseminirani pilocitni astrocitom; najpogostejši je pri majhnih otrocih s tumorji hipotalamusa in kiazme (19).

Terapija izbire pri malo malignih gliomih je kirurška odstranitev, tako ob prvi diagnozi kot ob ponovitvah bolezni, razen v nekaterih jasno opredeljenih primerih, ko kirurška odstranitev (ali celo biopsija) ni indicirana. Neresektibilni gliomi optične poti z dorzalnim širjenjem pri bolnikih z NF-1 so po pravilu LGG, običajno pilocitni astrocitomi, in na CT posnetku so tipično hipodenzni. V teh primerih biopsija ni potrebna. Kadar obstaja dvom in navedeno merilo ni izpolnjeno, je indicirana vsaj biopsija tumorja (19).

Ker so LGG večinoma relativno dobro omejeni od okolnega možganskega tkiva, jih je večinoma mogoče v celoti operacijsko odstraniti. Popolna odstranitev iz polobel velikih možganov je možna v 90 %, iz malih možganov pa v 2/3 primerov (25, 26). Dodatna terapija po popolno odstranjenem LGG ni potrebna in dolgoročno preživetje dosega okoli 90 % (25, 27–31). Vendar pa tudi po popolni odstranitvi LGG lahko pri manjšem deležu bolnikov tumor znova zraste; zato je potrebno dolgoročno spremljanje.

Številne LGG zaradi njihove lokacije ni mogoče odstraniti v celoti; operacijski poseg je zato pogosto omejen na biopsijo. Dejavnikov, ki bi napovedovali, ali bo nadaljnji potek bolezni indolenten ali agresiven, ne poznamo in ni znano, ali vsi LGG prej ali slej terjajo zdravljenje. Spontana involucija je zelo redka, možna je pri bolnikih z NF-1. Pri ostalih bolnikih regresijo tumorja neredko opazimo po poprejšnji delni resekciji ali biopsiji (19). Čeprav se je pri neoperabilnih tumorjih obsevanje uveljavilo kot standardno zdravljenje, optimalno zdravljenje še vedno ni dogovorjeno. Vpliv obsevanja na preživetje in EFS ni znan in medtem ko se je pri določenih skupinah odraslih z delno odstranjenimi LGG obsevanje izkazalo za učinkovito (boljše preživetje), je vpliv obsevanja na preživetje otrok z LGG manj zanesljiv (27, 32–35). Kljub signifikantno večjemu EFS, dokazanemu v nekaterih študijah pri obsevanih bolnikih, pa obsevanje neposredno po operaciji ni prav nič izboljšalo preživetja (27, 32). Pri gliomih optične poti obsevanje pomaga stabilizirati ali celo izboljšati vid.

Da bi se pri majhnih otrocih izognili obsevanju, se je za zdravljenje pri LGG uveljavila kemoterapija, zlasti otrok z gliomi vidne poti. Dokazano je, da je s kemoterapijo mogoče kratkoročno zaustaviti rast tumorja, ni pa znan njen dolgoročni vpliv. Zato običajno merilo učinkovitosti zdravljenja, to je odziv tumorja na kemoterapijo, najverjetneje tu ni najprimernejše, primernejše je čas trajanja stabilne bolezni (24).



Ker dokazi o dolgoročni učinkovitosti adjuvantnih oblik zdravljenja pri LGG niso trdni in ker so LGG pravzaprav prej kronična kot neposredno življenje ogrožajoča bolezen (ko pridejo zelo do izraza pozni učinki zdravljenja, zlasti obsevanja ali agresivne kirurške terapije), se tudi v tistih primerih, ko tumor ni v celoti odstranjen, neposredno po operaciji večinoma ne odločimo za kakršnokoli dodatno zdravljenje, ampak le za natančno spremljanje (19). Za pooperacijsko zdravljenje se pri neoperabilnih ali delno odstranjenih LGG odločimo, le kadar jih spremljajo hudi nevrološki simptomi (npr. diencefalni sindrom, žariščni nevrološki izpadi, krči, znaki povišanega intrakranialnega pritiska), pri večjih otrocih za obsevanje, saj je verjetnost za rast tumorja med kemoterapijo pri večjih otrocih večja (24), pričakovane pozne posledice obsevanja pa manjše. Pri majhnih otrocih in pri otrocih z NF-1, pri katerih je tveganje za nastanek vaskulopatije in sekundarnih tumorjev po obsevanju večje, pa se, nasprotno, večinoma odločimo za kemoterapijo in se obsevanju skušamo izogniti ali ga vsaj odložiti.

Prognoza pri neoperabilnih LGG je bistveno slabša kot pri LGG, odstranjenih v celoti: zgodnje napredovanje bolezni je pogosto, 10-letno preživetje je 15–50-odstotno (26, 29, 31, 36–38).

**Hudo maligni gliomi** (*high grade gliomas* – HGG) so pri otrocih redki; obsegajo približno 15 % vseh primerov primarnih tumorjev OŽ. Lahko se pojavljajo v katerikoli starosti, vendar so pri majhnih otrocih izjemno redki. Maligni gliomi pri otrocih se od tistih pri odraslih precej razlikujejo; najpomembnejša značilnost je, da večinoma ne vzniknejo iz prej obstoječega LGG in večina malo malignih ne preide v hudo maligne, kar je značilno za gliome pri odraslih (18).

Med HGG prištevamo vse tumorje s histološkimi značilnostmi glialnega izvora in značilnostmi hudo maligne neoplazme – anaplastični astroцитom (gradus III), glioblastom (gradus IV), gigantocelični glioblastom (gradus IV), glioblastom s sarkomatozno komponento (gradus IV), anaplastični oligodendrogliom (gradus III), maligni oligoastroцитom (gradus III), gliosarkom (gradus IV) in gliomatosis cerebri (gradus III) (39).

Najpogosteje zrastejo supratentorialno (v poloblah velikih možganov, središčnih strukturah diencefalona (talamus, hipotalamus, III. ventrikel) ali v bazalnih ganglijih). Infratentorialni HGG so pogosto v možganskem deblu in so neredko biopsiji nedostopni; kljub temu jih zaradi pogosto značilnega videza uvrstimo med gliome (HGG) možganskega debla (39).

Klinični simptomi in znaki se pri HGG ponavadi pojavijo naglo.

HGG se lahko pojavljajo v povezavi z različnimi dednimi stanji, kot so NF-1 ali NF-2, in sindromi, kot so Li-Fraumenijev, Gorlinov, Turcotov, Taybi-Rubinsteinov, Lindauov in Bloomov (39).

Kljub agresivnemu multimodalnemu zdravljenju, vključno z operacijsko odstranitvijo tumorja, kemoterapijo in obsevanjem, ostaja prognoza pri HGG slaba. Brez specifičnega onkološkega zdravljenja je obdobje brez napredovanja bolezni 6 mesecev; podvoji se pri bolnikih, po operaciji zdravljenih z obsevanjem. Le multimodalno agresivno zdravljenje, ki zajema radikalno odstranitev tumorja, obsevanje in intenzivno kemoterapijo, je lahko uspešno, zlasti pri fokalnih kortikalnih tumorjih (40, 41).

**Ependimomi** so tretji najpogostejši tumorji OŽ (za PNET in gliomi). Pri otrocih obsegajo 6–10 % tumorjev OŽ, njihova letna incidenčna stopnja je 3 primeri na milijon. Najpogostejši so v prvih 4 letih življenja, po 8. letu starosti so redki, pri odraslih še redkejši (42).

Znani so 4 podtipi. mikropapilarni ependimom (gradus I), subependimom (gradus I), ependimom (gradus II) in anaplastični ependimom (gradus III).

**Mikropapilarni ependimom** se pojavlja pretežno v področju filum terminale, **subependimom** pa intraventrikularno, oba pretežno pri odraslih (42).

Pri otrocih se pojavljata **ependimom** in **anaplastični ependimom**, ki zraste kjerkoli v ventrikularnem sistemu možganov in spinalnem kanalu, največkrat (v 60 %) v IV. ventriku (42). Rast tumorja v cerebelopontinem kotu ali širjenje v cisterno magno govori v prid ependimoma. Zelo redko ependimom zraste ektopično, brez povezave z ventrikularnim sistemom.

Ependimomi se radi širijo znotraj likvorskega prostora in skoraj četrtina bolnikov ima ob diagnozi leptomeningealne metastaze. Kljub temu jih večina recidivira lokalno in izolirani oddaljeni relapsi so redki (do 8 %) (42).

Ependimom je pogostejši od anaplastičnega ependimoma, je pa razmejitev med obema težka, ker ni jasnih in enotnih patohistoloških razmejitenih meril in v več kot polovici primerov je uvrstitev neskladna (43). Zato tudi ni mogoče dati zanesljivih zaključkov o prognostičnem pomenu nekaterih histoloških pokazateljev, kot je stopnja anaplazije.

Zdi se, da je pomemben prognostični dejavnik starost otroka in da je 5-letno preživetje otrok z ependimomom, starih manj kot 3 ali 4 leta, slabše (12–48 % proti 55–83 %) (44–49) in da je celo v skupini malih otrok preživetje pri starejših od enega leta boljše kot pri otrocih do prvega leta starosti (5-letno preživetje prvih je 63-odstotno, pri drugih 26-odstotno) (50). Druge študije vpliva starosti na preživetje niso potrdile (43, 51). Ni zanesljivih pokazateljev o vplivu lokacije (infra- ali supratentorialne) na preživetje (42), le širjenje v cerebelopontini kot (52) ga zanesljivo slabša, najverjetneje ker je te tumorje večinoma v celoti težko odstraniti. Najpomembnejši znani prognostični dejavnik je obseg resekcije tumorja; preživetje bolnikov je boljše, če je tumor v celoti odstranjen (43, 45–47, 49, 50, 53, 54). Pri teh bolnikih znaša 5-letno preživetje 60–89 %, pri bolnikih, katerih tumor je bil odstranjen le

delno, pa 21–46 %. Le redke študije niso dokazale vpliva stopnje odstranitve tumorja na preživetje (44, 51, 55). Prognostični pomen ima le radiološka ocena pooperacijskega ostanka, ne pa ocena kirurga o stopnji resekcije (56).

Zdravljenje ependimoma je v prvi vrsti operacijsko. Ker stopnja resekcije tumorja bistveno vpliva na preživetje bolnika, skušamo tumor odstraniti v celoti, kadar je le mogoče in dovolj varno. Nekateri svetujejo zgodnjo oceno pooperacijskega ostanka; če odstranitev ni popolna predlagajo vnovično operacijo. Na žalost je popolna odstranitev pogosto zelo težka ali celo nemogoča, premnogokrat pa ni dovolj varna.

Standardno pooperacijsko zdravljenje je obsevanje (vsaj 45 Gy), ki zagotavlja boljši lokalni nadzor rasti tumorja. Ker ependimom večinoma recidivira lokalno, izolirani oddaljeni recidivi pa so redki, je večina opustila kraniospinalno obsevanje (42). Napredek obsevalnih tehnik (konformalno, stereotaktično obsevanje) omogoča rabo višjih obsevalnih doz majhnih volumnov z minimalno poškodbo okolnega tkiva, kar je posebej pomembno pri obsevanju majhnih otrok.

Zdi se, da ima manjša skupina bolnikov z ependimomom, odstranjenim v celoti, korist od odloženega obsevanja, vendar natančna merila za opredelitev te skupine niso znana. Odložitev (57) ali celo opustitev obsevanja (58) pa sta nedvomno možna pristopa k zdravljenju majhnih otrok z ependimomom.

Korist kemoterapije pri bolnikih z ependimomom ni bila nikoli dokazana; edina opravljena randomizirana študija ni pokazala, da bi poobsevalna kemoterapija izboljšala preživetje bolnikov z ependimomom (59). Tudi retrospektivne študije niso pokazale, da bi kemoterapija izboljšala preživetja ali EFS. Odziv ependimoma na kemoterapijo, tudi visokodozno, je slab (42). Kljub temu je kemoterapija standardno pooperacijsko zdravljenje malih otrok z ependimomom, ko se skušamo izogniti obsevanju ali ga vsaj odložiti. Trenutno kemoterapijo priporočajo za pooperacijsko zdravljenje malih otrok in pri bolnikih z rezidualnim tumorjem, da bi spodbudili drugo operacijo, ki naj bi popolnoma odstranila tumor. Zdi se, da je veliko vzrokov za rezistenco ependimoma na kemoterapevtike.

Na žalost se večina ependimomov ponovi, 5-letno preživetje je 36–64-odstotno, 10-letno pa 47-odstotno (42).

**Tumorji zarodnih celic** (germinativnocelični tumorji – GCT) so redke neoplazme OŽ, ki se pojavljajo z letno incidenčno stopnjo 1–3 na milijon otrok. Zrastejo v središčni črti: pinealna, selarna regija, III. ventrikel, hipotalamus, redko hrbtenjača.

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

ali nezreli (vsebujejo elemente nezrele nevrogljive). Med malignimi GCT OŽ so najpogostejši germinomi, ki so največkrat supraselarno, v predelu bazalnih ganglijev ali hipotalamusa. Redkejša maligna komponenta tumorja so embrionalni karcinom in tumor rumenjakeve vrečke, še redkejši je horiokarcinom. Pogosto (v 30 %) so multifokalni, zrastejo npr. na dveh mestih hkrati (supraselarno in v pinealni regiji). V manj kot 10 % so metastatski z multifokalno prizadetostjo, največkrat znotraj ventrikularnega sistema. Lahko izločajo beljakovine – tumorske označevalce (betahorionski gonadotropin –  $\beta$ hCG in alfafetoprotein –  $\alpha$ FP), ki jih v zvišani koncentraciji najdemo v likvorju in krvi bolnika, kar je pomembno za postavitev diagnoze. Tedaj govorimo o secernirajočih GCT. Čisti teratomi in germinomi običajno nimajo markerjev (»imajo negativne markerje«), medtem ko so markerji zvišani v krvi pri približno 80 %, v likvorju pa pri več kot 60 % bolnikov z malignimi negerminomatoznimi GCT OŽ (60).

Sodobni pristop k obravnavi suma na intrakranialni GCT (anamneza, endokrini znaki, slikovne preiskave) zagovarja določitev koncentracije tumorskih markerjev, in če gre za secernirajoči tumor, zdravljenje s primarno kemoterapijo (pred operacijo). Če tumorskih markerjev ni, je standardni pristop zdravljenja kirurški, od rezultatov histološkega pregleda tkiva pa je odvisno, ali je potrebno še pooperacijsko zdravljenje (60).

V približno eni četrtini primerov teh tumorjev najdemo več kot en histološki tip. Terapijo in prognozo v teh primerih določa najbolj maligna komponenta (60).

Oblika zdravljenja pri malignih GCT in prognoza sta odvisni od histološkega podtipa (germinom ali secernirajoči GCT) in razširjenosti tumorja (lokalizirani/metastatski).

Standardno zdravljenje germinomov je kraniospinalno obsevanje. Ugotovili so, da se večina relapsov pri bolnikih z germinomi, ki so zdravljeni s kemoterapijo in fokalnim obsevanjem, pojavi v ventrikularnem sistemu (61, 62) in zdi se, da se obsevanju ventrikularnega sistema (kadar se za kraniospinalno obsevanje ne odločimo) ni mogoče izogniti. Zgolj kemoterapija (brez obsevanja) namreč ne zaustavi lokalne rasti tumorja (63). Prognoza je dobra in 5-letno preživetje okrog 90-odstotno (60).

Zdravljenje pri secernirajočih GCT (tumor rumenjakeve vrečke, horiokarcinom, embrionalni karcinom) obsega intenzivno kemoterapijo in fokalno obsevanje (v primeru lokalizirane bolezni) oziroma kraniospinalno obsevanje (v primeru metastatske bolezni). Preživetje je slabše kot pri germinomih, 30–60-odstotno (60).

**Tumorji horioidnega pleteža** zajemajo spekter neoplazem, od dobro diferenciranih papilomov (gradus I) do anaplastičnih tumorjev z minimalno epitelijsko diferenciacijo oz. karcinoma pleksusa (gradus III). Največkrat

vzniknejo v stranskih ventriklih, redkeje v III. Papilomi lahko zaradi izločanja likvorja ali obstrukcije povzročijo hidrocefalus (17, 18).

**Nevronalni in glionevronalni tumorji**, med katere uvrščamo gangliogliom (gradus I), centralni nevrocitom (gradus II), dezmoplastični infantilni gangliogliom/astrocitom (gradus I) in disembrioplastični nevroepitelijski tumor (gradus I), so redki (18).

**Pinealni parenhimski tumorji** vzniknejo iz pineocitov in obsegajo do ene četrtine primerov tumorjev, ki zrastejo v področju pinealne žleze (češarike). So različne stopnje malignosti, pineocitom (gradus II), pinealni parenhimski tumorji s srednjo stopnjo diferenciacije (gradus III), pineoblastom (gradus IV). Pineoblastomi se pretežno pojavljajo v prvem desetletju življenja in jih včasih najdemo pri bolnikih s familiarno (bilateralno) obliko retinoblastoma, t.i. trilateralni retinoblastom sindrom. Bolj diferencirani obliki se pogosteje pojavljata pri odraslih. Druge neoplazme v pinealnem področju, ki ne vzniknejo iz pineocitov, so astroцитomi, tumorji zarodnih celic in embrionalne neoplazme (18).

**Drugi opredeljeni tumorji ož** (germinativni izključeni) imajo še manjšo incidenco kot ependimomi. Večina ni malignih. Najpogostejši v tej skupini je kraniofaringeom, to je epitelijski tumor, ki zraste v predelu hipofize (iz Rathkejevega žepa). V to skupino uvrščamo tudi pinealne tumorje in meningeome (18).

## LITERATURA

1. Stiller CA, Bleyer WA. Epidemiology. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, editors. Brain and spinal tumors of childhood. 1<sup>st</sup> ed. London: Arnold, 2004: 35–49.
2. Kleihues P, Cavanee WK. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: IARC Press, 2000.
3. Kühl J, Doz F, Taylor RE. Embryonic tumors. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, editors. Brain and spinal tumors of childhood. 1<sup>st</sup> ed. London: Arnold, 2004: 314–30.
4. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, Boyett JM, Krischer J, Aronin P, et al. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard dose with reduced-dose neuraxis irradiation. J Clin Oncol 2000; 18: 3004–11.
5. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, Jones M, Round C, Brown J, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International society of pediatric oncology (SIOP) and the (German) Society of pediatric oncology (GPO): SIOP II. Med Pediatr Oncol 1995; 25: 166–78.
6. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, Vezina LG, Allen JC, Ris MD, et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: a Children's Cancer Group study. J Clin Oncol 1999; 17: 2127–36.
7. Bourne JP, Geyer R, Berger M, Griffin B, Milstein J. The prognostic significance of post-operative residual enhancement on CT scan in pediatric patients with medulloblastoma. J Neurooncol 1992; 14: 263–70.

8. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, Lange B, Goldwein J, Nicholson HS. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 1994; 81: 690–8.
9. Kortmann RD, Kühl J, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Budach V, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 269–79.
10. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment and residual treatment are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's cancer group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 832–45.
11. Dirks PB, Harris L, Hoffman HJ, Humphreys RP, Drake JM, Rutka JT. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children. *J Neurooncol* 1996; 29: 75–84.
12. Cohen BH, Zeltzer PM; Boyett JM, Geyer JR, Allen JC, Finlay JL, et al. Prognostic factors and treatment results for supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children using radiation and chemotherapy. A children's cancer group randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1687–96.
13. Kühl J, Müller HL, Berthold F, Kortmann RD, Deinlein F, Maass E, et al. Preradiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: results of the German pilot trial HIT '88/'89. *Klin Paediatr* 1998; 210: 227–33.
14. Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, Meisner C, Dieckmann K, Pietsch T, et al. Role of radiation therapy in the treatment of supratentorial PNET in childhood: results of the prospective German brain tumor trials HIT '88/'89 and HIT '91. *J Clin Oncol* 2002; 20: 842–9.
15. Pendergrass TW, Milstein JM, Geyer JR, Mulne AF, Kosnik EJ, Morris JD, et al. Eight drugs in one day chemotherapy for brain tumors: experience in 107 children and rationale for preirradiation chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1221–31.
16. Cohen BH, Packer RJ. Chemotherapy for medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors. *J Neurooncol* 1996; 29: 55–68.
17. Michalsky A, Garré ML. Infant brain tumors. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, editors. *Brain and spinal tumors of childhood*. 1<sup>st</sup> ed. London: Arnold, 2004: 359–69.
18. Giangaspero F, Wiestler OD. Pathology and molecular classification. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, editors. *Brain and spinal tumors of childhood*. 1<sup>st</sup> ed. London: Arnold, 2004: 80–95.
19. Gnekow AK, Packer RJ, Kortmann RD. Astrocytic tumors, low grade: general considerations. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, editors. *Brain and spinal tumors of childhood*. 1<sup>st</sup> ed. London: Arnold, 2004: 245–58.
20. Riccardi V. Neurofibromatosis: past, present and future. *N Engl J Med* 1991; 324: 1283–5.
21. Lewis G, Gerson L, Axelson K, Riccardi V, Whiford R. Von Recklinghausen neurofibromatosis II. Incidence of optic gliomata. *Ophthalmology* 1984; 91: 929–35.
22. Vinchon M, Soto-Ares G, Ruchoux M, Dhellemmes P. Cerebellar gliomas in children with NF-1: pathology and surgery. *Childs Nerv Syst* 2000; 16: 417–20.
23. Capelli G, Grill J, Raquin M, Pierre-Kahn A, Lellouch-Tubiana A, Terrier-Lacombe MJ, et al. Long-term follow up of 69 patients treated for optic pathway tumours before the chemotherapy era. *Arch Dis Child* 1998; 79: 334–8.
24. Packer R, Ater J, Allen J, Phillips P, Geyer R, Nicholson HS, et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg* 1997; 86: 747–54.

25. Hirsch JF, Rose C, Pierre Kah A, Pfister A, Hope Hirsch E. Benign astrocytic and oligodendrocytic tumors of the cerebral hemispheres in children. *J Neurosurg* 1989; 70: 586–72.
26. Smoots D, Geyer J, Lieberman D, Berger M. Predicting disease progression in childhood cerebellar astrocytoma. *Child Nerv Syst* 1998; 14: 636–48.
27. Pollack I, Claassen D, Al-Shboul Q, Janosky J, Deutsch M. Low-grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases. *J Neurosurg* 1995; 82: 536–47.
28. West C, Gattamaneni R, Blair V. Radiotherapy in the treatment of low grade astrocytomas I. A survival analysis. *Child Nerv Syst* 1995; 11: 438–42.
29. Campbell J, Pollack I. Cerebellar astrocytomas in children. *J Neuro Oncol* 1996; 28: 223–31.
30. Gjerris F, Klinken L. Long term prognosis in children with benign cerebellar astrocytoma. *J Neurosurg* 1978; 49: 179–84.
31. Pencalet P, Maixner W, Sainte-Rose C, Lellouch-Tubiana A, Cinalli G, Zerah M, et al. Benign cerebellar astrocytomas in children. *J Neurosurg* 1999; 90: 265–73.
32. Forsyth P, Shaw E, Scheithauer B, O'Fallon J, Layton DJ, Katzman J. Supratentorial pilocytic astrocytomas. A clinicopathologic, prognostic and flow cytometric study of 51 patients. *Cancer* 1993; 72: 1335–42.
33. Jenkin D, Angyalfi S, Becker L, Berry M, Buncic R, Chan H, et al. Optic glioma in children: surveillance, resection or irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 215–25.
34. Shaw E, Dumas-Duport C, Scheithauer B, Gilbertson DT, O'Fallon JR, Earle JD, et al. Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 1989; 70: 853–61.
35. Shibamoto Y, Kitakabu Y, Takahashi M, Yamashita J, Oda Y, Kikuchi H, et al. Supratentorial low-grade astrocytoma. Correlation of computed tomography findings with effect of radiation therapy and prognostic variables. *Cancer* 1993; 72: 190–5.
36. Garvey M, Packer R. An integrated approach to the treatment of chiasmatic-hypothalamic gliomas. *J Neurooncol* 1996; 28: 167–83.
37. Hoffman H, Soloniuk D, Humphreys R, Drake JM, Becker LE, De Lima BO, et al. Management and outcome of low-grade astrocytomas of the midline in children: a retrospective review. *Neurosurgery* 1993; 33: 964–71.
38. Sutton L, Molloy P, Sernyak H, Goldwein J, Phillips PL, Rorke LB, et al. Long-term outcome of hypothalamic/chiasmatic astrocytomas in children treated with conservative surgery. *J Neurosurg* 1995; 83: 583–9.
39. Wolff JE, Chastagner P. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, editors. *Brain and spinal tumors of childhood*. 1<sup>st</sup> ed. London: Arnold, 2004: 277–90.
40. Klein R, Molenkamp G, Sorensen N, Roggendorf W. Favourable outcome of giant cell glioblastoma in a child. Report of an 11– year survival period. *Childs Nerv Syst* 1998; 14: 288–91.
41. Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM. Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. *Ann Neurol* 1999; 46: 183–8.
42. Kulkarni AV, Bouffet E, Drake JM. Ependymal tumors. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, editors. *Brain and spinal tumors of childhood*. 1<sup>st</sup> ed. London: Arnold, 2004: 331–44.
43. Robertson P, Zeltzer P, Boyett J, Rorke LB, Allen JC, Geyer JR, et al. Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children; a report of the Children's Cancer Group. *J Neurosurg* 1998; 88: 695–703.
44. Goldwein J, Leahy J, Packer R, Sutton LN, Curran WJ, Rorke LB, et al. Intracranial ependymomas in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1497–502.

45. Nzar G, Hoffmann H, Becker L, Jenkin D, Humphreys R, Hendrick E. Infratentorial ependymomas in childhood: prognostic factors and treatment. *J Neurosurg* 1990; 72: 408–17.
46. Rousseau P, Habrand J, Sarrazin D, Kalifa C, Terrier-Lacombe MJ, Rekecewicz C, et al. Treatment of intracranial ependymomas of children: review of a 15-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 381–6.
47. Sutton L, Goldwein J, Perilongo G, Lang B, Schut L, Rorke L, et al. Prognostic factors in childhood ependymomas. *Pediatr Neurosurg* 1990; 16: 57–65.
48. Goldwein J, Corn B, Finlay J, Packer R, Rorke L, Schut L. Is craniospinal irradiation required to cure children with malignant (anaplastic) intracranial ependymomas? *Cancer* 1991; 67: 2766–771.
49. Pollack J, Gerszten P, Martinez A, Lo KH, Shultz B, Albright AL, et al. Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery* 1995; 37: 655–66.
50. Duffner P, Krischer J, Sanford R, Horowitz ME, Burger PC, Cohen ME, et al. Prognostic factors in infants and very young children with intracranial ependymomas. *Pediatr Neurosurg* 1998; 28: 215–22.
51. Salazar O, Castro-Vita H, Van-Houtte P, Rubin P, Aygun C. Improved survival of cases with intracranial ependymoma after radiation therapy. Late reports and recommendations. *J Neurosurg* 1983; 59: 652–9.
52. Ikezaki K, Matsushima T, Inoue T, Yokohama N, Kaneko Y, Fukui M. Correlation of micro-anatomical localization with postoperative survival in posterior fossa ependymomas. *Neurosurgery* 1993; 32: 38–44.
53. Papadopoulos D, Giri S, Evans R. Prognostic factors and management of intracranial ependymomas. *Anticancer Res* 1990; 10: 689–92.
54. Vanuytsel L, Bessel E, Ashley S, Bloo H, Brada M. Intracranial ependymoma: long-term results of a policy of surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 313–9.
55. Shaw E, Evans R, Scheithauer B, Ilstrup D, Earle J. Postoperative radiotherapy of intracranial ependymoma in pediatric and adult patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1457–62.
56. Healey E, Barnes P, Kupsky W, Scott RM, Sallan SE, Black PM, et al. The prognostic significance of postoperative residual tumor in ependymoma. *Neurosurgery* 1991; 28: 666–71.
57. Duffner P, Horowitz M, Krischer J, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328: 1725–31.
58. Grill J, LeDeley M, Garambelli D, Raquin MA, Couanet D, Pierre-Kahn A, et al. Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age: a multicenter trial of French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1288–96.
59. Evans A, Anderson J, Lefkowitz-Boudreaux I, Finlay J. Adjuvant chemotherapy of childhood posterior fossa ependymoma: cranio-spinal irradiation with or without adjuvant CCNU, vincristine, and prednisone: a Children's Cancer Group study. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 8–14.
60. Calaminus G, Garré ML. Germ-cell tumors of the central nervous system. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, editors. *Brain and spinal tumors of childhood*. 1<sup>st</sup> ed. London: Arnold, 2004: 345–56.
61. Cefalo G, Gianni MC, Lombardi F, Fossati-Bellani F. Intracranial germinoma: does a cisplatinum-based chemotherapeutic regimen permit to avoid whole CNS irradiation. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 303.



62. Alapetite C, Carrie C, Brisse E, Thiesse P, Habrand JL, Cuilliere JC, et al. Patterns of relapse following focal irradiation for intracranial germinoma. Critical review of TGM-TC90-SFOP protocol. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 249.
63. Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M, Diez B, Villablanca JG, Kellie S, et al. Chemotherapy without irradiation – a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The first international central nervous system germ cell tumor study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2908–15.