

# Nádory centrálního nervového systému v dětském věku

*(klinický průběh, diagnostika, stanovení  
rizikových faktorů, terapie)*

**Perníková I.<sup>1</sup>, Cháňová M.<sup>2</sup>, Tichý M.<sup>3</sup>, Holub M.<sup>3</sup>, Zámečník J.<sup>4</sup>, Kodet R.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Klinika dětské onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>3</sup>Oddělení dětské neurochirurgie 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>4</sup>Ustav patologické anatomie 2. LF UK a FN Motol, Praha

- ✓ **Nádory CNS jsou nejčastějšími solidními nádory ve věkové kategorii 0-18 let (20%)**
- ✓ **Incidence 2,5 : 100 000 dětí (v ČR je diagnostikováno 50-60 nových nádorů CNS u dětí za rok)**
- ✓ **Chlapci jsou postiženi 1,3x častěji než dívky**
- ✓ **Maligní typ nádoru ve 20-30%**
- ✓ **Nádory CNS jsou druhou nejčastější příčinou smrti dětí (po poraněních)**

# ETIOLOGIE NÁDORŮ CNS

- ✓ není jednoznačně známa
- ✓ existuje souvislost s některými endogenními a exogenními faktory

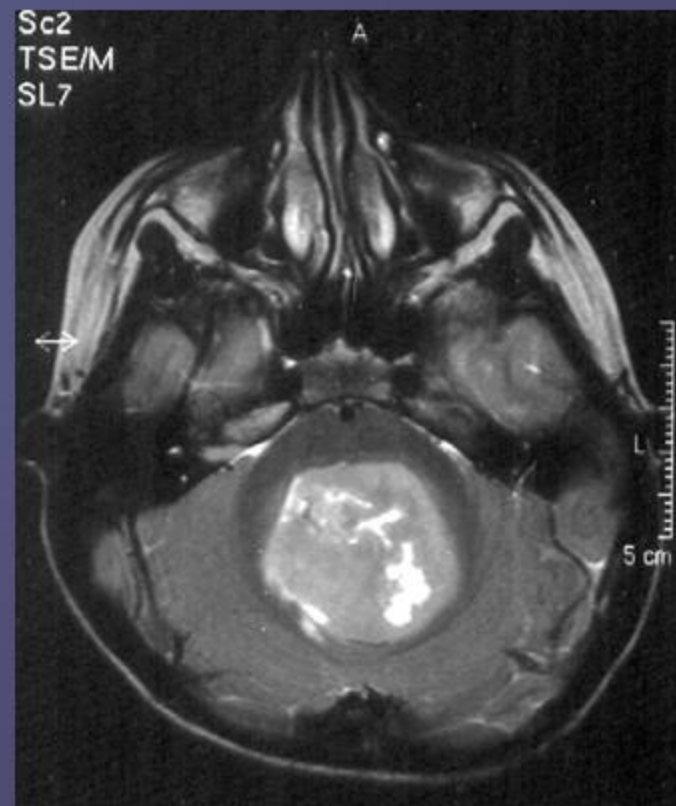


## ETIOLOGIE NÁDORŮ CNS

Faktor	Druh	Typ nádoru
Chromozom. abnormality	Monozomie 22	meningeom
Vrozené syndromy	Hippelův-Lindauův, Li-Fraumeniho, mnohočetná endokrinní adematosa	hemangioblastom mozečku, nádory sítnice, meduloblastom, nádory gl.pituitaris
Fakomatozy	Neurofibromatosa typ I,II, Tuberosní skler.	astrocytom, ependymom, Meningeomy
imunosuprese	Sy Wiskottův-Aldrichův Orgánová transplantace	
Expozice Ionizujícím zářením		gliomy
Expozice org. sloučeninami	Nitrosaminy,hydrazimy,p olycyklické uhlovodíky	
Transplacentár.přenos léků	barbituráty	

# STANOVENÍ DIAGNÓZY NÁDORU CNS

- ✓ anamnestické údaje  
(1.příznak,progrese obtíží)
- ✓ klinické neurologické  
vyšetření
- ✓ plán vyšetření:
- ✓ zobrazovací vyšetření  
(MRI, CT, PET, UZ ...)
- ✓ laboratorní vyšetření



# Klinické příznaky u tumorů CNS závisí

- lokalizaci tumoru
- velikosti tumoru
- benigní, maligní typ, metastasy

# Lokalizace tumorů CNS

- Supratentoriální lokalizace: 43%
- Infratentoriální: 45%
- Míšní : 12%
- .....
- Kombinace



# Lokalizace tumorů CNS

- **Supratentoriální** – mozkové hemisféry
  - - thalamus a bazální ganglia
  - - střeďočárové tumory
  - - chiasma a sella turcica
  - - III.komora, gl. Pinealis
- **Infratentoriální** - mozeček
  - - IV.komora
  - - mozkový kmen
- **Míšní** - extradurální
  - - intradurální - intramedulární
  - - extramedulární



# Klinická manifestace

- Generalizované změny v CNS – vlivem zvýšení intrakraniálního tlaku
- Ložiskové změny v neurologickém nálezu

# Syndrom nitrolební hypertenze

## u 40-60%

- Bolesti hlavy - difusní, lokalizované, hemikranie
- vleže se zvyrazňují
- - noční, ranní maximum
- - u kojenců-neklid, pláč, vyklenutí, pulzace VF
- makrocefalie, rozestup švů
- Vomitus - spojen s bolestí hlavy
- - ranní maximum, opakované
- - masivní, bez pocitu nevolnosti v oblasti GIT
- Paresa n.VI.( nervus abducens)
- Městnání na oč.pozadí (cca v 50%)
- - pokud není přítomno, nevylučuje tu CNS
- Vegetativní změny (tachykardie, bradykardie, atd)

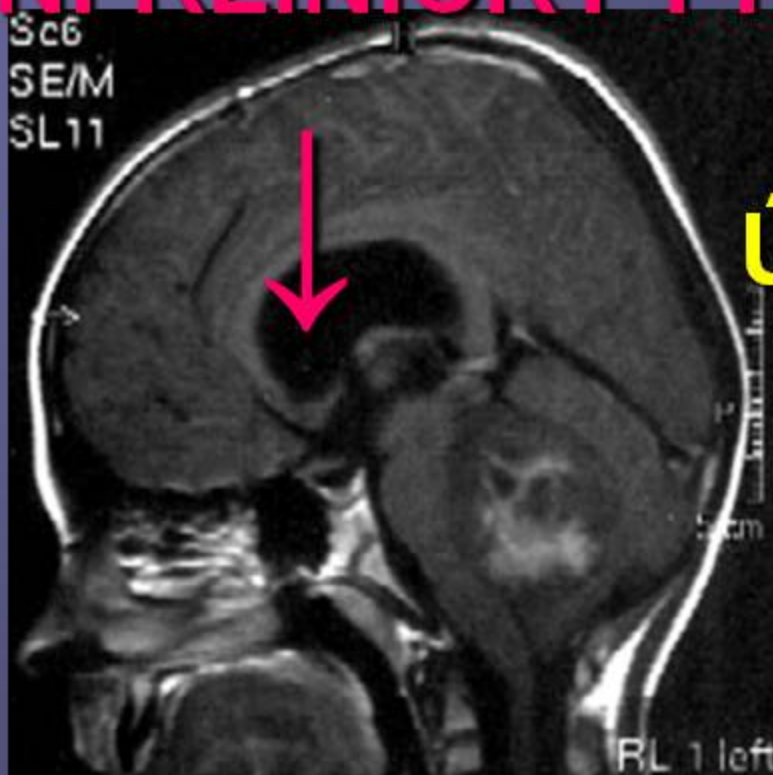
# Ložiskové změny v neurologickém nálezu

- Centrální hemiparesa, kvadraparesa
- Extrapiramidový syndrom
- Cerebelární syndrom
- Kmenové syndromy
- Porucha visu
- Epileptické záchvaty
- Poruchy čítí
- Míšní syndromy



# I. ETAPA PRVNÍ KLINICKÝ PŘÍZNAK

ČASOVÝ



ÚSEK

STANOVENÍ DIAGNOSY  
NÁDORU



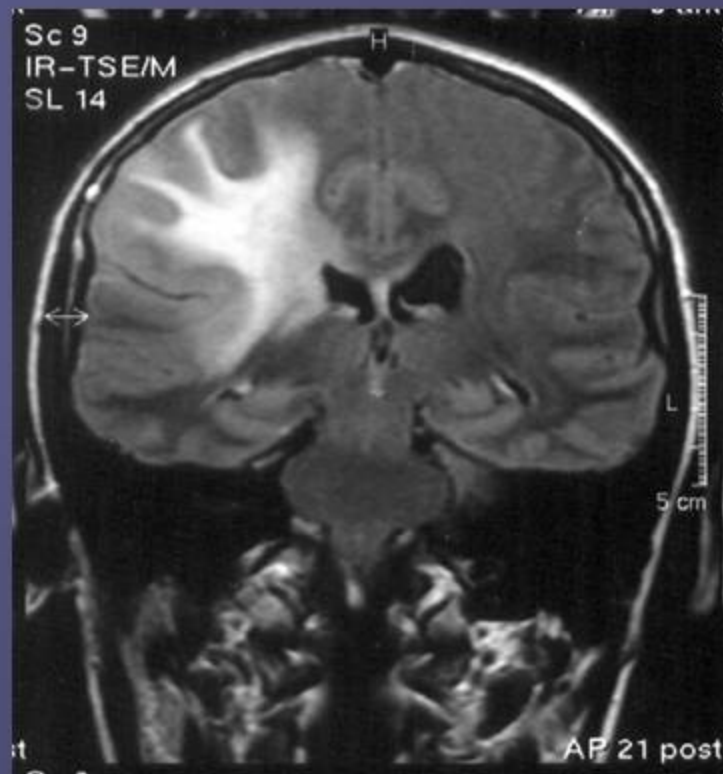
# Vyšetřovací metody I

- Zobrazovací metody:
  - MRI ,CT
  - MR spektroskopie
  - MR angiografie
  - Ultrazvukové vyšetření
  - Radioizotopové vyšetření

# Stanovení diagnózy dle zobrazovacího vyšetření MRI (CT)

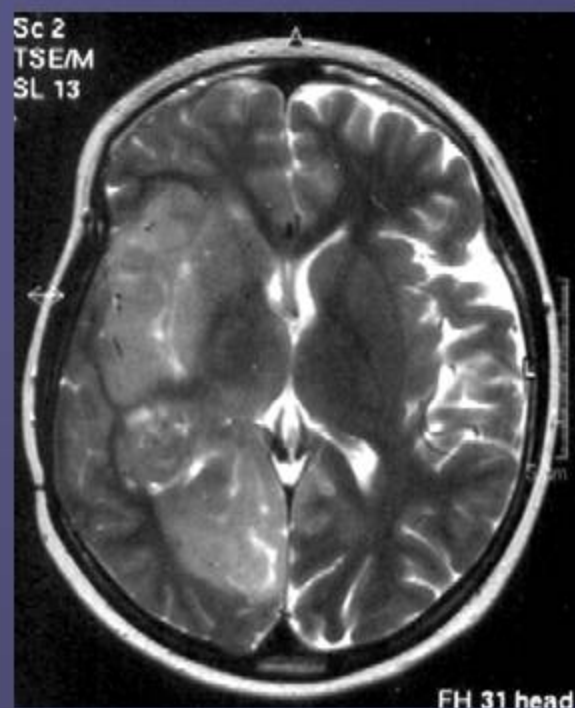
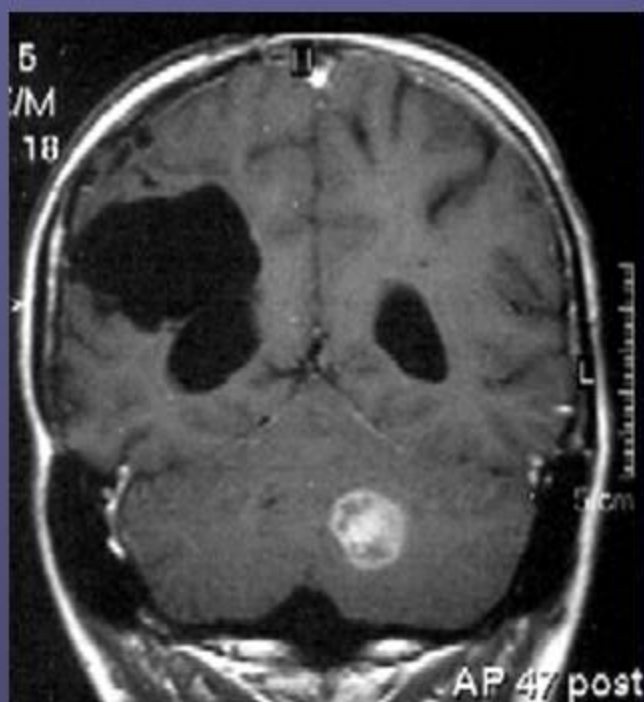


**Tumor IV. komory, 6 let**



**Tumor TP vpravo, 17 let**

# Progrese onemocnění u 2 pacientů



# Vyšetřovací metody II

- Oční pozadí
- EEG, EP
- Likvor
- Hematologické vyš.
- Biochemické vyš.
- Endokrinologické vyš
- Immunologické vyš.
- -----
- Histologické vyš.
- Immunohistochemické vyš.
- Cytogenetické vyš.



# TERAPEUTICKÝ POSTUP

## Diagnóza nádoru CNS

### Neurochirurgická operace

- ✓ operace je základem léčby nádorů CNS
- ✓ rozsah resekce je přímo úměrný prognóze
- ✓ cytoredukce sama o sobě může prodloužit přežití a/nebo zvýšit efekt adjuvantní léčby
- ✓ úprava cirkulace MMM( ev. zavedení zkratu)

### Inoperabilní nádor CNS

#### Stereotaktická biopsie

## Dostatečné množství biologického materiálu

histopatologické vyšetření  
cytogenetické vyšetření  
molekulárně genetické vyšetření

# CHARAKTERISTIKA MOZKOVÉHO NÁDORU

## Typing

- ✓ základní histogenetická typizace nádoru
- ✓ vychází z mikroskopického vzhledu
- ✓ vymezuje nádorové typy, resp. subtypy
- ✓ těžiště klasifikace se posouvá od identifikace fenotypu k určení genotypu mozkových nádorů

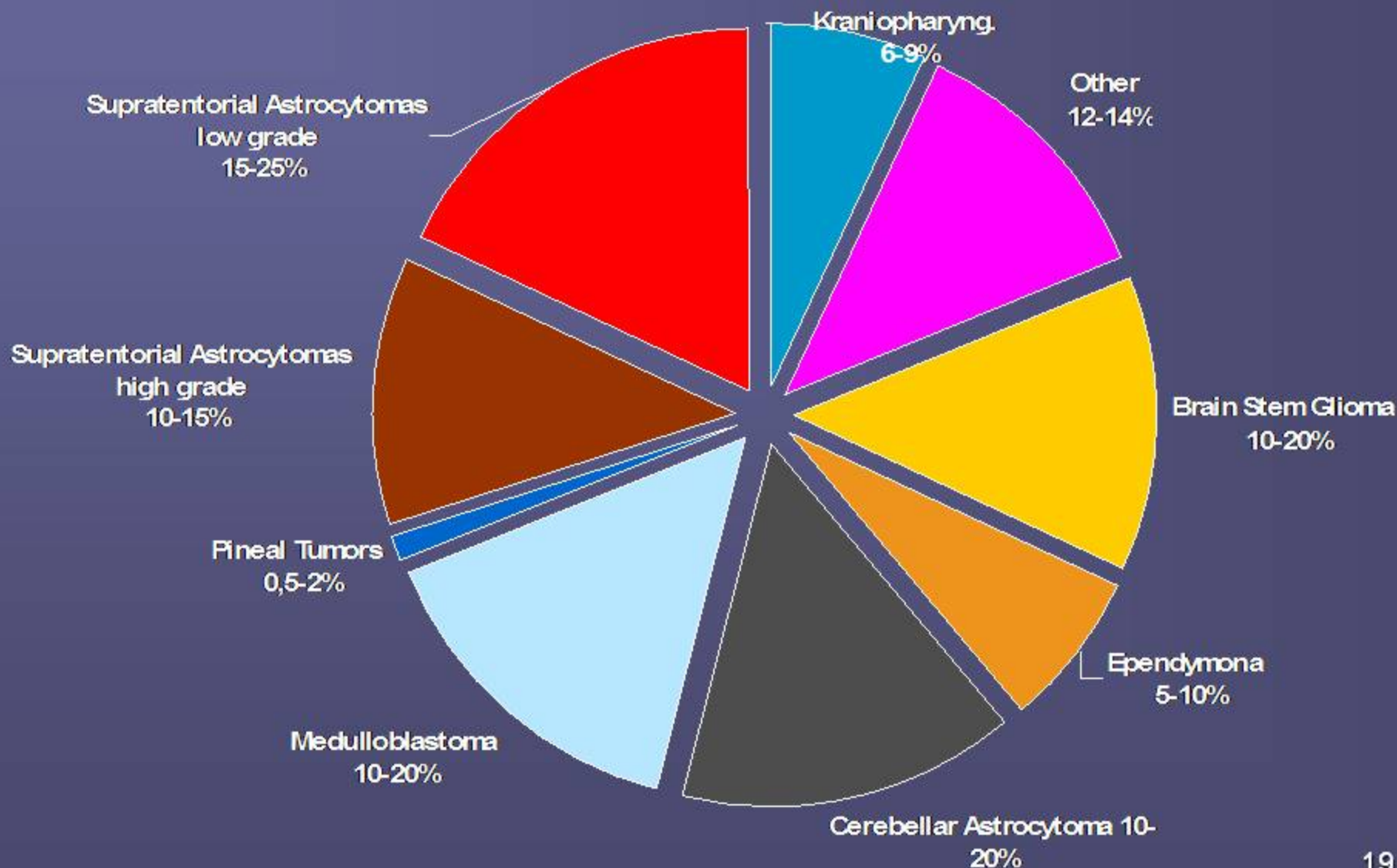
## Grading

- ✓ mikroskopické stanovení stupně diferenciacie resp. dediferenciacie (anaplázie) nádorů
- ✓ zakládá se na cytologických znacích nádorů je paralelou jejich určitých morfologických rysů
- ✓ přihlíží k celému komplexu tkáňových změn – regresivních pochodů a reakce cévního stromatu
- ✓ stanovení grade I – IV

## Staging

- ✓ stanovení stupně pokročilosti (anatomického rozsahu) nádoru
- ✓ velikost nádoru včetně jeho kontinuálního či diskontinuálního šíření

# HISTOLOGICKÉ TYPY NÁDORŮ CNS





# Histologické typy nádorů CNS

- 1. Neuroepiteliální
- 1.1. Nádory astrocytární
  - Astrocytom fibrilární
  - Astrocytom anaplastický (gr.III)
  - Glioblastom (gr.IV)
  - Piloidní astrocytom (gr.1)
- 1.2.Nádory oligodendrogliální



# Histologické typy nádorů CNS

- 1.3. Nádory ependymální
  - Ependymom
  - Anaplastický ependymom
- 1.4. Smíšené gliomy
- 1.5. Nádory chorioidálního plexu
  - Papilom plexu ( gr.I)
  - Karcinom plexu ( gr. III-IV)
- 1.6. Nádory gl. Pinealis

# Histologické typy nádorů CNS

- 1.7. Nádory embryonální (gr.IV)
  - Ependymoblastom
  - Primitivní neuroektoder. PNET
  - Meduloblastom
  - Supratentoriální PNET
  - Neuroblastom

# Histologické typy nádorů CNS

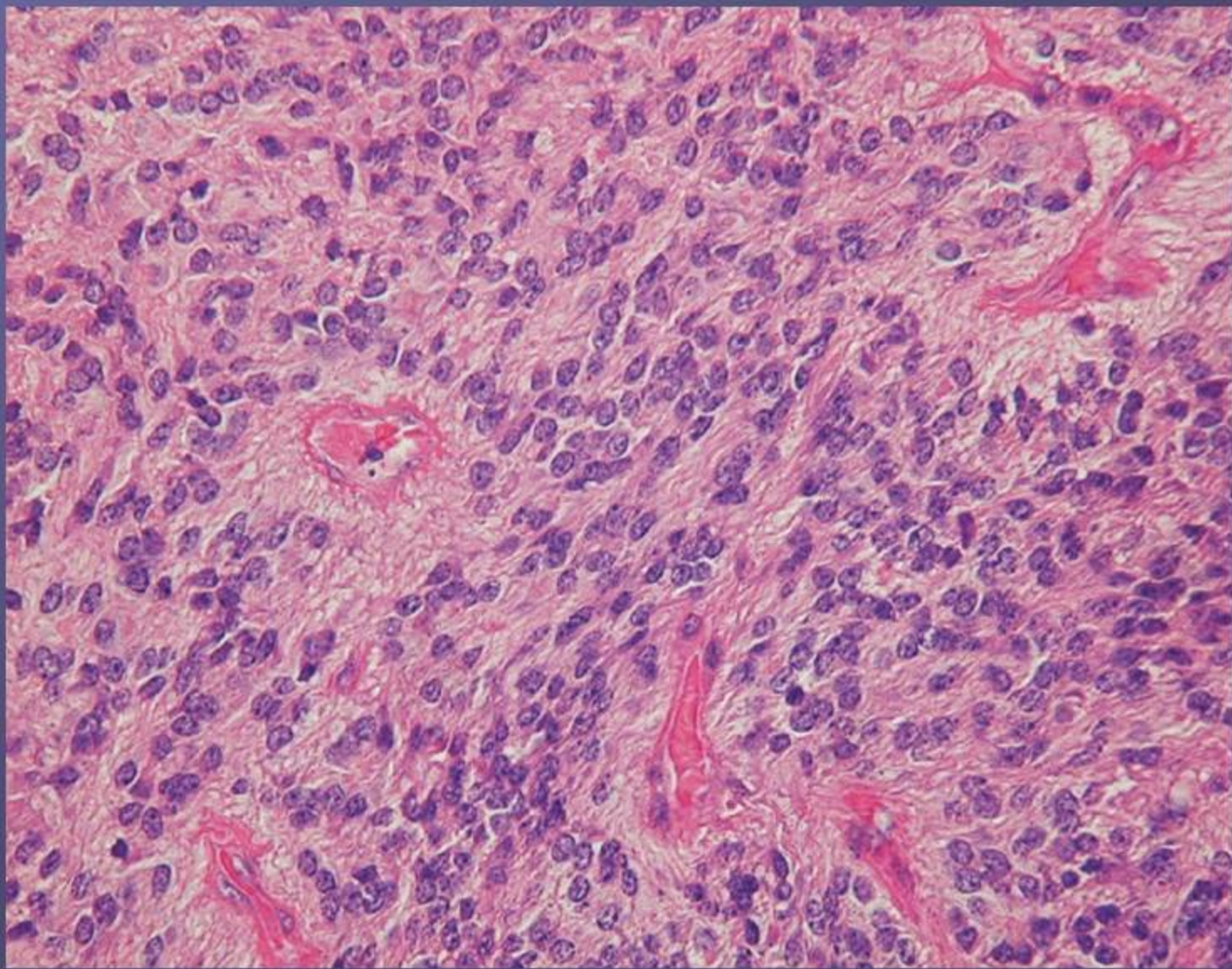
- 2. Nádory mozkomíšních nervů
- 3. Nádory mening
- 4. Lymfomy
- 5. Nádory germinální
- 6. Cysty a pseudotumorosní léze
- 7. Nádory selární oblasti
  - Kraniopharyngeom
  - Adenom hypofýzy
- 8. Nádory šířící se z okolí
- 9. Metastatické nádory

# Astrocytom

- Pilocystický astrocytom- benigní
- Lokalizace – mozeček, thalamus, hypothalamus
- Cystická složka nádoru
- 20-30% nádorů
- Klinika chudá – pomalu rostoucí nádor
- Vyšší grade Astrocytom gr II-III

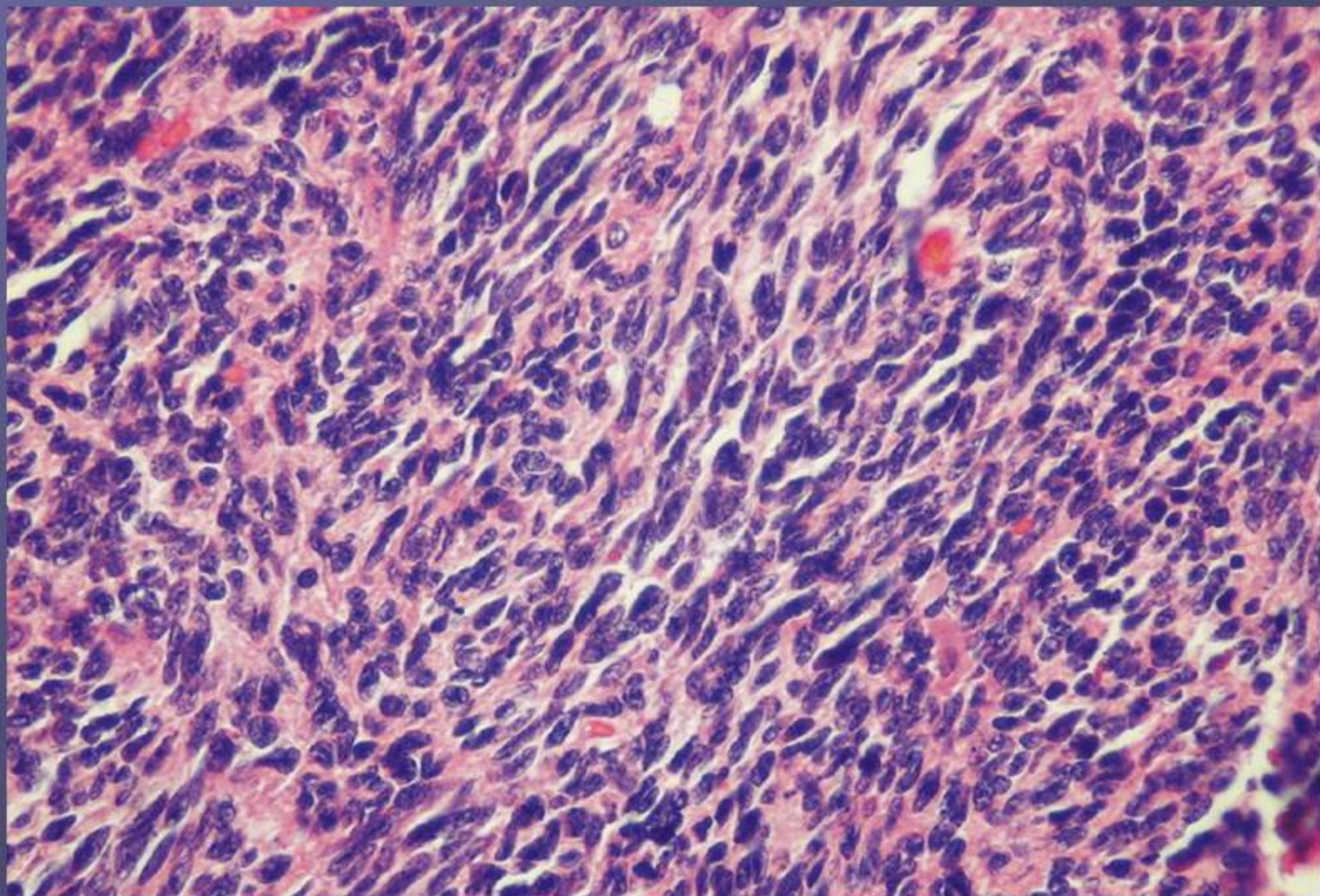


## Ependymom anaplastický





## Meduloblastom



# Ependymom

- Nádor vyrůstající z výstelky komor
- Frekventní v oblasti IV.komory a oblasti páteřního kanálu
- Benigní typ i maligní
- Klinická symptomatologie dle lokalizace a vztahu k likvorovým cestám
- Terapie : neurochirurgická + onkologická



# Meduloblastom

- PNET – primitivní neuroektodermální tumor
- 20-25% všech nádorů CNS
- Maligní typ, rychle , infiltrativně rostoucí, metastazy
- Nádor dětského věku – oblast zadní jámy
- Peak incidence u dětí mezi 5-9 rokem
- Vyrůstá z dolní části vermis, nebo stropu IV.komory
- Klinika - cerebelární symptomatologie
- syndrom nitrolební hypertenze
- Vysoký výskyt sekundárního obstrukčního hydrocefalu
- Terapie: neurochirurgická operace +onkologická terapie
- Recidivy
- Mortalita



# Glioblastom

- Maligní typ
- V dětském věku vzácný
- Hemisferální lokalizace
- Klinické příznaky dle lokalizace (hemiparéza, epileptické záchvaty atd.)
- Metastazuje
- Terapie: neurochirurgická + onkologická

# Modifikovaný Changův staging

- ✓ T1 - tumor méně jak 3 cm v průměru
- ✓ T2 - tumor = 3 cm v průměru
- ✓ T3a - tumor více jak 3 cm v průměru s šířením do mokovodu
- ✓ T3b - tumor více jak 3 cm v průměru s šířením do mozkového kmene
- ✓ T4 - tumor více jak 3 cm v průměru nahodu mokovodem a/nebo dolů skrz foramen magnum
  
- ✓ M0 - není doklad pro likvorový či hematogenní rozsev metastáz
- ✓ M1 - cytologický nález nádorových buněk v likvoru
- ✓ M2 - makronodulární rozsev v mozečkovém či mozkovém subarachnoidálním prostoru  
nebo ve III., či IV. komoře
- ✓ M3 - makronodulární rozsev ve spinálním subarachnoidálním prostoru
- ✓ M4 - metastázy v těle ( mimo cerebrospinální osu)

# LOKALIZACE NÁDORŮ

## Intramedulární nádory

- ✓ nejčastější u dětí
- ✓ 5-10% intraspinálních nádorů
- ✓ histologie : astrocytomy, ependymomy

## Extramedulární nádory

- ✓ tvoří 45% míšních nádorů
- ✓ převažuje u dospělých
- ✓ histologie: meningeomy  
schwanomy  
metastazy

## Extradurální (míšní) nádory

- ✓ vzácně primární nádory
- ✓ většinou metastázy





# **Základní PROGNOSTICKÉ FAKTORY nádorového onemocnění**

- ✓ **dermografické parametry – věk, pohlaví**
- ✓ **s nádorem spojené faktory**
  - **velikost nádoru**
  - **radikalita operace (míra cytoredukce)**
  - **přítomnost metastáz**
  - **cytogenetické a molekulárně biologické znaky**



# **Nepříznivé faktory**

## **- vysoké riziko (HR)**

- ✓ **velikost nádoru -T3 (a výše) - prognosticky nepříznivý v.s. v souvislosti s limitovanou možností radikální resekce**
- ✓ **reziduum větší než 1,5cm (pooperační MRI, CT)**
- ✓ **metastatické postižení**
- ✓ **invaze nádoru do mozkového kmene**
- ✓ **věk – mladší pacienti 5 ti let (zejména do 2 let)**
- ✓ **diploidní obsah DNA**
- ✓ **prokázána amplifikace onkogenu C-myc**
- ✓ **delece genu p53**
- ✓ **delece krátkého raménka 17. chromosomu**
- ✓ **shunt – zvyšuje riziko rozsevu metastáz**

# DIAGNOSTICKO LÉČEBNÁ STRATEGIE

**A) Standardní riziko (SR)**

**B) Vysoké riziko (HR)**

**A) Standardní riziko (SR)**

- ✓ chirurgicky odstraněno více jak 95% nádoru
- ✓ reziduum nádoru je méně 1,5cm - na pooperačním MRI
- ✓ nepřítomny metastázy
- ✓ neprokázána amplifikace onkogenu c-myc

**TERAPIE:**

**Operace**

**Radioterapie : 55Gy + 25Gy**

**Chemoterapie : 8 sérií CHT ( VCR, lomustin, cisplatina)**

# LÉČBA EMBRYONÁLNÍCH (HR)NÁDORŮ U DĚTÍ STARŠÍCH 3 LET

✓ Operace

+

✓ Odběr periferních hematopoetických kmenových buněk (PBSC)

+

✓ Radioterapie

- kraniospinální osa celková dávka 30,6 Gy

- infra-, supratentoriálně : celková dávka 54GY  
( dle stavu, nejpozději 21.pooperační den)

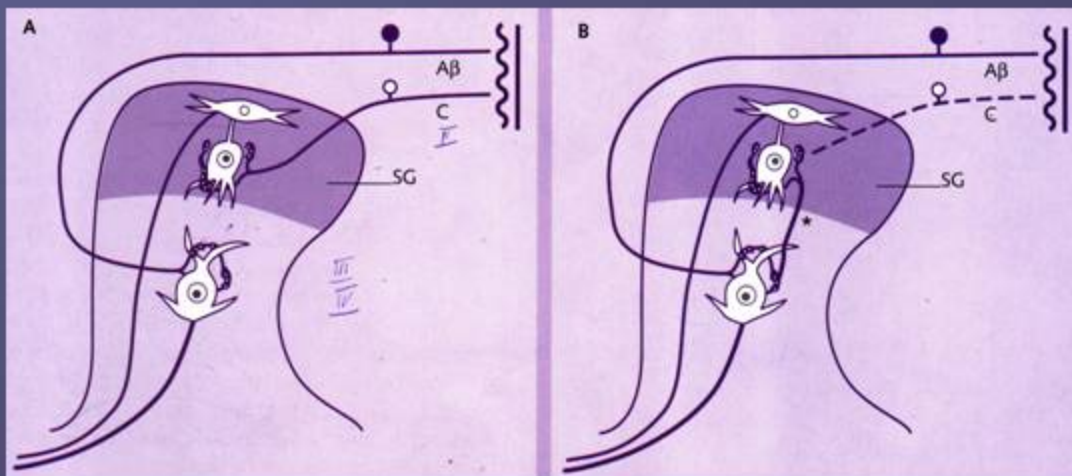
+

✓ Chemoterapie ( Cisplatina,cyclofosfamid,VCR)  
( 4 série chemoterapie s podporou PBSC)



# KOMPLIKACE ONKOLOGICKÉ TERAPIE

- ✓ Hematotoxicita
- ✓ Hepatotocicita
- ✓ Pankreatotoxícita
- ✓ Nefrotoxícita
- ✓ Gastrotoxícita
- ✓ Plicní toxícita
- ✓ Kardiotoxícita
- ✓ Ototoxícita
- ✓ Neurotoxícita





# NEUROTOXICITA

## ✓ *Periferní senzitivní*

stupeň 0 - žádné

stupeň I. - parestezie, ztráta hlub. šlachsv. rr

stupeň II. - silné parestezie, dyzestezie

stupeň III.-IV. hyperalgezie, alodynie, neuralgie, porucha cití

## ✓ *Periferní motorická*

stupeň 0 - žádné

stupeň I - subjektivní slabost

stupeň II - mírná slabost, bez poruchy funkce

stupeň III – mírná slabost, se zhoršením funkce

stupeň IV - paralýza

# NEUROTOXICITA

## ✓ **Centrální cerebelární neurotoxicita**

**stupeň 0 - žádné**

**stupeň I - mírná dysdiadochokinesa**

**stupeň II - inteční tremor, dysmetrie, nystagmus**

**stupeň III - ataxie**

**stupeň IV - cerebelární nekrosa**

## ✓ **Centrální kortikální neurotoxicita**

**stupeň 0 - žádné**

**stupeň I - lehká somnolence/agitovanost**

**stupeň II - zvýraznění somnolence/agitovanosti**

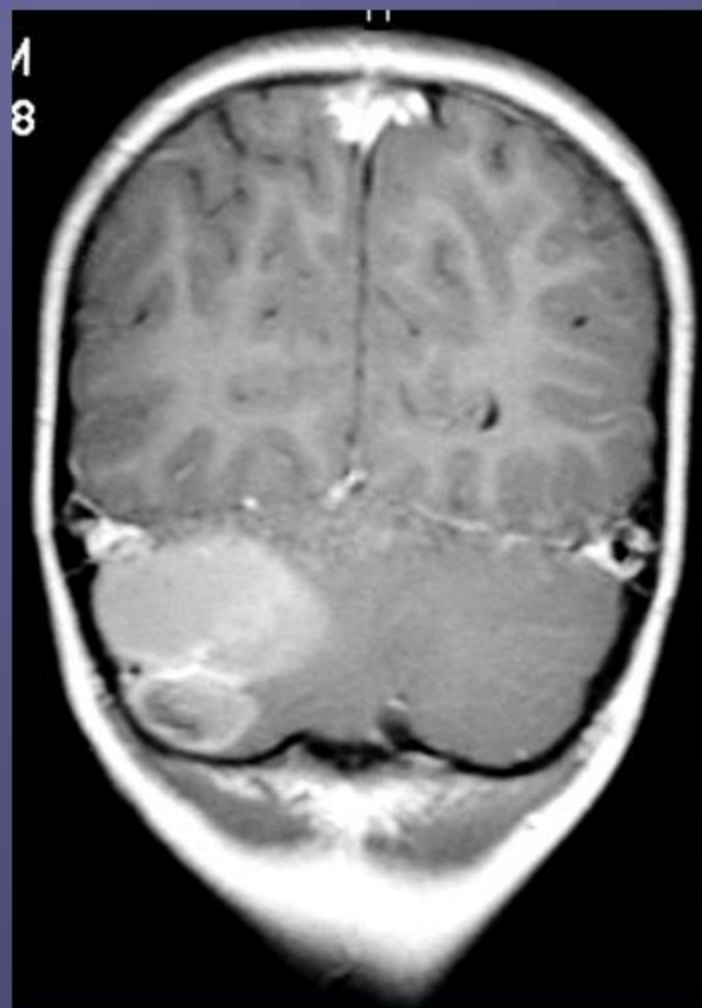
**stupeň III - těžká somnolence /halucinace/**

**stupeň IV - koma, křeče, psychotický stav**

# KAZUISTIKA Č.1: D.J. nar. 1996

- ✓ v 1.roce věku dg. Neuroblastoma retroperitonea
- ✓ 3.klinické stadium- prorůstání do jater, ledvin, infiltrace uzlin
- ✓ chemoterapie, komplikace –hepato-, hematotoxicita
- ✓ UNE I.dx
- ✓ pokračováno v CHT - megachemoterapie nedokončena pro poškození solitární ledviny
- ✓ Dispenzarizace
- ✓ ve 4 letech ( 2,5 roku od ukončené terapie) akutní zhoršení, obraz nitrolební hypertenze
- ✓ MRI mozku

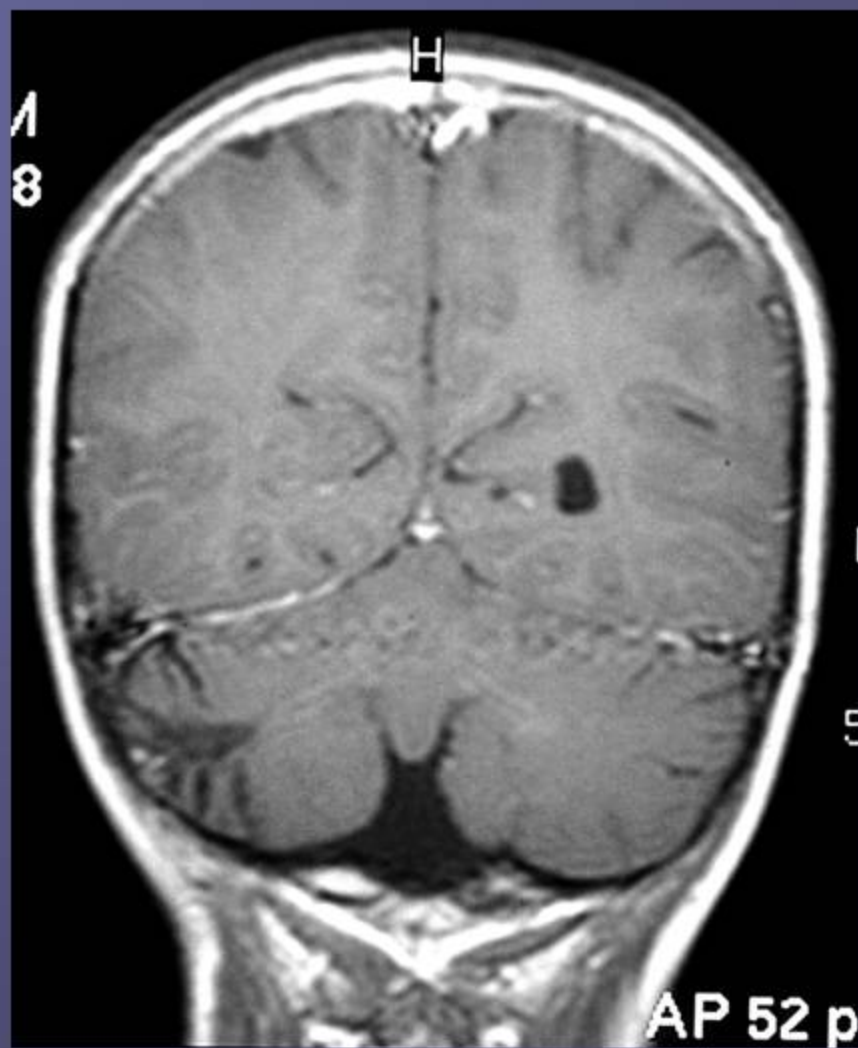






# KAZUISTIKA Č.1

- ✓ Operace: radikální odstranění nádoru
- ✓ Histologie : Medulloblastoma
- ✓ NÁDOROVÁ DUPLICITA
- ✓ onkologická terapie : chemoterapie + radioterapie
- ✓ terapie proběhla bez komplikací
- ✓ 5,5 roku od ukončené terapie
- ✓ specifické poruchy učení , zvládá průměrně 4.tř
- ✓ frustní cerebelární syndrom
- ✓ kompletní CR (celková remise)



## KAZUISTIKA Č.2. Z.D. 1988

- ✓ akutní stav s poruchou vědomí
- ✓ generalizované křeče .. 1.epi záchvat
- ✓ protrahovaná porucha vědomí po záchvatu
- ✓ GCS
- ✓ centrální pravostranná hemiparesa
- ✓ MRI mozku





## KAZUISTIKA Č.2

- ✓ **primární nádor : Testis I. dx**
- ✓ **operace: orchiektomie I.dx**
- ✓ **histologie : 2/3 nádoru nekrotické, nezralý teratom, v místě nekroz pozitivita s protilátkou HCG ,úseky odpovídající choriokarcinomu**
- ✓ **generalizace nádorového procesu: do plic, jater, lymfatických uzlin retroperitonea**
- ✓ **chemoterapie BEP**
- ✓ **indikace thorakotomie s odstraněním meta v plicích**
- ✓ **komplikace terapie : nefrotoxicita, hematotoxicita**
- ✓ **neurotoxicita - polyneuropatie – motorická , senzitivní III.st.**
- ✓ **epileptické záchvaty kompenzovány na terapii fenytoin**

## **Kvalita života (QOL)**

**Kvalitou života nemocných se myslí co nejmenší omezení jedince v jeho každodenních aktivitách, poskytnutí návratu do plnohodnotného života před nemocí a možnosti ovlivňovat své aktivity, svůj život a svou nemoc**



# Kvalita života (QOL)

## Karnofského skóre (KPS)

	Počet
✓ 100....normální bez obtíží, bez příznaků nemoci	2
✓ 90....schopen provádět zaměstnání, školní docházku, menší příznaky	11
✓ 80....normální činnost s úsilím, několik příznaků	7
✓ 70....soběstačný, neschopen provádět zaměstnání / škol.docházku/	1
✓ 60...vyžaduje příležitostnou pomoc, část zvládne sám	
✓ 50...vyžaduje značnou pomoc a častou péči	
✓ 40...nezpůsobilý, vyžaduje speciální péči a pomoc	
✓ 20...těžce nemocný, nutná intenzivní podpůrná péče	
✓ 10...umírající, rychle progredující fatální rozvrat	

# ZÁVĚR

- ✓ včasná diagnóza nádoru CNS je nejdůležitějším prognostickým faktorem léčebného výsledku
- ✓ chirurgická léčba je základem terapie nádorů CNS v dětském věku
- ✓ rozsah resekce je přímo úměrný prognóze
- ✓ chirurgický přístup u dětí významně prodlužuje život při zachování kvality života
- ✓ prognosticky příznivý je věk pacienta nad 5 let
- ✓ prognosticky příznivá je nepřítomnost amplifikace C-myc a nepřítomnost metastáz





**Děkuji Vám za pozornost**