

TUMORILE CEREBRALE LA COPII

Conf. Dr. Monica Dragomir

*Catedra de Oncologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”,
București, Șef secție Oncopediatrie, Institutul Oncologic „Prof. Dr. Al. Trestioreanu”,
București*

REZUMAT

Tumorile sistemului nervos central (SNC) sunt cele mai frecvente tumori solide ale copilului (2,7 la 100.000 copii anual), ocupând o mare parte din activitatea de asistență medicală a oncologului pediatru. Tumorile cerebrale sunt foarte diferite din punctul de vedere al țesutului de origine, localizării, modului de diseminare, tabloului clinic, evoluției naturale și vârstei de debut (de la vârsta de nou-născut la adolescență). S-au realizat progrese semnificative în diagnosticul și tratamentul tumorilor cerebrale astfel încât în prezent, abordarea terapeutică și dispensarizarea acestora implică o echipă multidisciplinară de neuro-oncologie pediatrică formată din neurolog pediatru, oncopediatru, neurochirurg, radioterapeut, neuropatolog, neuroradiolog, psiholog.

Decizia terapeutică în tumorile cerebrale la copil trebuie să se bazeze pe evaluarea făcută de echipa multidisciplinară, în care fiecare membru trebuie să aibă o experiență bogată în domeniu și să fie la curent cu ultimele date din literatură. Scopul tratamentului tumorilor cerebrale este obținerea vindecării evitând sechelele inacceptabile pe termen lung.

Cuvinte cheie: tumori cerebrale; copil; tratament multimodal

ABSTRACT

Brain tumors in children

Tumors of the central nervous system (CNS) constitute the most common solid tumor in children (2,7 per 100 000 children annually), and therefore contribute to a major part of daily practice in pediatric oncology. Brain tumors are very heterogeneous with regard to tissue, location, pattern of spread, clinical picture, natural history, and age of occurrence from the neonatal period to the adolescence. As significant progress has been achieved and is developing in the different areas of diagnosis and treatment, adequate clinical management and follow up now involves as interdisciplinary pediatric neuro-oncology team (neuropediatrician, pediatric oncologist, neurosurgeon, radiotherapist, neuropathology's, neuroradiologist and psychologist). Management decision for children brain tumor should be based exclusively on such a team approach, in which the different members must be familiar with all the available knowledge, experience, and developments in their respective fields. The goal of brain tumor therapy is to achieve cure while avoiding unacceptable long-term sequel.

Key words: brain tumors; children; multimodal treatment

1. CLASIFICAREA TUMORILOR CEREBRALE

Progresele realizate în înțelegerea bazelor moleculare ale dezvoltării neoplazice pot conduce în viitor la diagnosticul molecular al tumorilor. În prezent, clasificarea descriptivă bazată pe examenul histopatologic rămâne elementul de bază pentru managementul adecvat al tumorilor cerebrale la copil. În timp ce localizarea și diferențierea celulară reprezintă baza sistemului de diagnostic, clasificarea tumorală a rămas „histogenetică”. Ultima ediție a “*WHO Classification of tumours of the nervous system*” prezintă 127 de entități, reflectând marea varietate a constituenților celulari ai SNC. Teoretic, toate aceste tipuri de tumori se pot dezvolta la copil. Numărul tipurilor histologice de tumori cerebrale cu importanță deosebită la copil este totuși semnificativ mai mic (Tabelul 1).

Majoritate tumorilor SNC pediatrice pot fi clasificate în cinci tipuri: meduloblastom, astrocitom

pilocitic, astrocitom difuz, ependimom și craniofaringiom.

Tumorile SNC apărute în copilărie au caracteristici importante care diferă de cele ale tumorilor cu alte localizări și care influențează profund comportamentul lor:

- grad de invazivitate înalt, chiar când gradul histologic de malignitate este scăzut
- structură heterogenă cu zone tumorale mixte cu grad de malignitate diferit
- diseminează frecvent pe calea LCR, indiferent de gradul de malignitate
- tumorile se pot transforma, trecând de la un grad scăzut de malignitate la un grad înalt (ex.: astrocitomul difuz)

Comparativ cu tumorile adultului domină localizările la nivelul fosei posterioare: aproape jumătate dintre tumorile pediatrice localizate la nivelul SNC apar la acest nivel.

Tabelul 1

Tumori cerebrale cu importanță deosebită pentru copii: cele mai frecvente localizări, gradul de malignitate conform WHO și procentele aproximative pe care le reprezintă raportat la toate tumorile cerebrale la copii (modificat după Pollack)

Tipul tumoral	Localizările cele mai frecvente	Procente din toate tumorile cerebrale	Grad de malignitate WHO
Pilocitic astrocytoma	Cerebellum, Hypothalamus, Optic pathways	12-18% 4-8%	
Anaplastic astrocytoma, glioblastoma	Cerebral hemispheres Brain stem	6-12% 3-9%	III-IV
Pleomorphic xanthoastrocytoma	Brain stem Superficial cerebral hemispheres	3-6%	II
Oligodendroglioma, mixed glioma	Cerebral hemispheres anaplastic oligodendroglioma	2-7%	II, III
Ependimoma, anaplastic ependimoma	Lateral and third ventricle Fourth ventricle	2-5% 4-8 %	II, III
Coroid plexus papilloma/ carcinoma	Lateral and Fourth ventricle	2-4%	I, IV
Gangliocytoma, ganglioglioma	Temporal lobe	1-5%	I
Neuroblastoma	Cerebral hemispheres		IV
Medulloblastoma	Cerebellum	20-25%	IV
Other primitive neuroectodermal tumours (PNET)	Whole neuroaxis	1-5%	IV
Atypical teratoid/ rabdoid tumour	Infra and supratentorial		IV
Germ cell tumours	Pineal region Hypothalamus	0,5-2% 1-2%	I-IV
Craniopharingioma	(supra) sellar	6-9%	I

2. CONCEPTUL DE TUMORĂ NEUROECTODERMALĂ PRIMITIVĂ

În clasificarea histologică inițială se consideră că morfologia tumorală reflectă stadiile specifice dezvoltării normale a țesutului nervos. Recent a fost propus conceptul unitar de „tumoră neuroectodermală primitivă“ (PNET) care reunește toate tipurile de neoplasme nervoase nediferențiate sau primitive cu celule mici cu potențial multiplu de diferențiere: neuronală, glială, ependimală, pineală etc., fără să țină cont de locul de origine al tumorii primare. Conceptul PNET a fost acceptat general și este inclus în prezent în clasificarea WHO a tumorilor embrionare. Astfel, PNET poate fi utilizat ca termen general pentru toate tipurile de tumori neurale embrionare.

3. BIOLOGIE MOLECULARĂ

În ultimele două decenii, descoperirile în domeniul neuro-oncologiei moleculare au permis descoperirea și analiza funcțională a unora dintre genele specifice implicate în procesul malign la nivelul tumorilor SNC. Aceste descoperiri vor contribui la înțelegerea căilor multiple și complexe care determină transformarea malignă și progresia tumorii ceea ce va avea implicații directe în stabilirea unor strategii terapeutice noi.

Cea mai comună și uneori singura anomalie cromozomială observată în meduloblastoame este prezența isocromozomului 17q (i(17q)) întâlnit la aproximativ 50% dintre cazuri care implică prezența unei gene supresoare tumorale la nivelul 17p, genă cu rol important în dezvoltarea tumorală. Ulterior sunt eliminate unele gene de la nivelul 17p candidate la acest locus, inclusiv TP53. Recent, două grupuri independente de cercetători din Boston și Philadelphia au găsit într-un studiu retrospectiv al meduloblastoamelor că expresivitatea înaltă a receptorului *neutropin TrcCmARN* este un puternic factor de predicție independent al evoluției favorabile. În completare, studii independente realizate în Göttingen și Philadelphia au identificat că expresivitatea scăzută a protooncogenei *MYC (c-myc) mRNA* este factor de predicție secundar, independent, al evoluției favorabile. S-a arătat că expresia *MYCmRNA* nu se corelează cu prezența amplificării genei *MYC* în liniile celulare ale meduloblastomului sau în tumorile primare. Alt indicator biologic de prognostic este creșterea nivelului receptorilor *ErbB2 și Erb B4*, pentru care s-a găsit un grad înalt de corelație cu evoluția nefavorabilă. Pomeroy și colab. au extins aceste observații demonstrând că profilele expresiei genice într-o microserie pot prezice evoluția clinică cu o mare semnificație statistică. Utilizând profilul expresiei genice bazat pe microserii de nucleotide

pentru monitorizarea expresiei a peste 6800 gene în meduloblastoame la copil, au fost găsiți 5-20 de factori genici care au fost considerați predictorii siguri, mai semnificativi decât stadializarea clinică. Alte studii au analizat rolul funcțional al genelor implicate în gliomele maligne și au investigat mecanismele prin care ele generează fenotipul malign. Aceste studii sugerează că sunt cel puțin două căi care conduc la glioblastom la adult. Prima cale implică progresia de la un astrocitom difuz la astrocitom anaplastic și apoi la glioblastom multiform. A doua cale sugerează formarea *de novo* a glioblastomului mai degrabă decât progresia de la o tumoră de malignitate scăzută. Studiile pe astrocitoame pediatrice sugerează că genele implicate sunt diferite. În contrast cu glioblastomul multiform al adultului, glioblastoamele pediatrice au o amplificare redusă a genei *EGFR*, *MDM2* și/sau *CDK4*, iar deleția cromozomului 10 este rară. Toate aceste observații conduc la următoarea concluzie: căile patogene care conduc la dezvoltarea astrocitoamelor maligne la copil pot fi mult diferite de cele implicate la adult și sunt un indicator prognostic ceva mai bun al acestor leziuni la copil.

4. EPIDEMIOLOGIE

Tumorile SNC sunt cele mai frecvente tumori solide și se află pe locul doi ca frecvență în malignitățile copiilor sub 16 ani. Rata incidenței anuale pentru toate tumorile SNC este de aproximativ 2,5 cazuri/100.000 copii. Tumorile astrogliale reprezintă 60,9%, iar tumorile neuroectodermale 23,9%.

Încă nu au fost identificați factori etiologici sau factori predispozanți pentru copiii cu tumori cerebrale. Într-un grup mic de copii apariția tumorilor primare la nivelul SNC este asociată cu boli ereditare și congenitale precum sindroamele neurocutanate și sindromul Li-Fraumeni. Cea mai cunoscută dintre acestea este neurofibromatoza tip I care asociază cu frecvență mai mare decât populația generală gliome de tract optic și alte tumori gliale. Scleroza tuberoasă asociază tumori gliale. La pacienții cu sindrom von Hippel-Lindau s-au observat frecvent hemangioblastoame cerebelare, feocromocitoame și tumori retiniene. Meduloblastoamele și alte malignități pot apărea în asociere cu sindromul carcinomului nevilor bazocelulari (sindromul Gorlin – Goltz) cu transmitere autozomal dominantă, precum și cu sindromul Turcot și sindromul ataxie-telangiectazie. Astrocitomul este cea mai frecventă tumoră la pacienții cu sindrom Li-Fraumeni. Pinealoblastomul poate fi observat în unele cazuri de retinoblastom familial bilateral. Altă etiologie

confirmată a tumorilor cerebrale la copil este expunerea la radiații ionizante terapeutice.

5. SIMPTOMATOLOGIE

Semnele și simptomele datorate tulburărilor neurologice la un copil cu tumoră cerebrală sunt variate și depind de vârstă, nivelul dezvoltării anterioare îmbolnăvirii și localizarea tumorii. Tumorile cerebrale pot determina leziuni neurologice direct, prin infiltrarea sau compresia structurilor normale ale SNC sau indirect, prin obstrucția fluxului LCR și creșterea presiunii intracraniene, ultima fiind responsabilă de triada clasică a hipertensiunii intracraniene (HIC) – cefalee matinală, vărsături și tulburări vizuale. Prezența acestor simptome sugerează o tumoră de linie mediană sau de fosă posterioară. Frecvent, semnele inițiale ale HIC sunt mai subtile, subacute, nespecifice și nelocalizate. La copiii de vârstă școlară dezvoltarea lentă a HIC se poate asocia cu scăderea performanțelor școlare, fatigabilitate, modificări ale afectivității, motivației, personalității și comportamentului însoțite de cefalee ușoară, intermitentă. Frecvent, primele semne ale HIC în primii ani de viață sunt iritabilitatea, anorexia și întârzierea în dezvoltare, urmate de regresia parametrilor intelectuali și motori.

Tumorile infratentoriale (de trunchi cerebral și cerebeloase) prezintă caracteristici comune: tulburări de echilibru, disfuncție de trunchi cerebral (instabilitate truncană, tulburări de coordonare a extremităților, tulburări de mers, disfuncții de nervi cranieni). Nistagmusul și paralizia mișcării de ridicare a pleoapei superioare izolate sau, mai frecvent, asociate cu afectarea nervilor cranieni V, VII și IX sugerează invazia trunchiului cerebral. Torticolisul poate fi un semn de debut în tumorile cerebrale.

Tumorile supratentoriale se pot manifesta printr-o varietate de semne și simptome în funcție de dimensiunea și localizarea tumorii. Cea mai frecventă acuză la debut este cefaleea urmată de convulsii. Semnele de neuron motor central (hemipareză, hiperreflexie și clonus) asociate cu pierdere de sensibilitate pot, de asemenea, să fie prezente.

Anorexia, bulimia, pierderea sau excesul ponderal, somnolența, mișcarea ritmică de balansare, creșterea ponderală necorespunzătoare, diabetul insipid, pubertatea precoce sau întârziată pot fi semne nespecifice sau pot sugera disfuncția pituitară sau hipotalamică. Tumorile hipotalamice pot cauza, de asemenea, pierderea vederii prin compresia chiasmei optice sau a nervului optic.

6. DIAGNOSTIC ȘI INVESTIGAȚII

Apariția examenului imagistic prin rezonanță magnetică (IRM) a adus o îmbunătățire majoră în evaluarea pre- și postoperatorie a copiilor cu tumori cerebrale. Imagistica multiplană este extrem de utilă în determinarea extensiei exacte a tumorii și în evaluarea relațiilor tumorii cu structurile normale învecinate. Importanța tomografiei computerizate (CT) se reduce la a demonstra calcificările și distrucția osoasă asociată. Administrarea substanțelor de contrast paramagnetic în IRM și a celor iodate în CT a permis identificarea cu mai multă precizie a tumorilor și metastazelor la nivel cerebral și medular. Spectroscopia prin rezonanță magnetică (MRS) s-a dovedit utilă în diagnosticul diferențial, managementul terapeutic și prognosticul tumorilor cerebrale. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și tomografia computerizată cu emisie de fotoni (SPECT) sunt tehnici imagistice funcționale utilizate din ce în ce mai mult. Ultrasonografia este de primă alegere la copiii care au încă fontanela deschisă. Angiografia este rareori necesară, în cazurile în care se suspectează o leziune vasculară sau când o malformație vasculară nu poate fi demonstrată prin metode neinvazive.

Metastazele leptomeningeale pot afecta întreg nevraxul și necesită evaluare cerebrală și medulară. IRM oferă rezultate superioare mielografiei și examenului CT al coloanei vertebrale și a devenit investigația imagistică de elecție pentru evaluarea metastazelor leptomeningeale. În cazul unei tumori cerebrale care poate disemina medular trebuie efectuat examenul IRM medular înaintea rezecției tumorii primare, deoarece modificările meningeale postoperatorii pot mima afectarea de tip tumoral.

7. TRATAMENT

Tratamentul multimodal al tumorilor cerebrale constă în intervenție neurochirurgicală, radioterapie și chimioterapie policitostatică.

7.1. Tratamentul chirurgical

Intervenția chirurgicală rămâne cea mai importantă metodă de diagnostic și tratament a tumorilor cerebrale primitive.

Scopul chirurgiei este multiplu:

- stabilirea diagnosticului histologic
- eliminarea sau reducerea volumului tumoral și a efectului de masă
- vindecare potențială a bolii

Gradul de complexitate al rezecției tumorale este cel mai important factor de prognostic. Încadrarea

tumorii într-o clasă histologică este esențială pentru planificarea tratamentului ulterior și pentru prognostic. Biopsia stereotactică ghidată IRM sau CT e utilă ca prim pas în anumite cazuri selecționate de tumori talamice și ale nucleilor bazali, leziuni multifocale și leziuni difuz infiltrative radiologic, fără efect de masă semnificativ.

Majoritatea neurochirurgilor pediatri preferă biopsia prin craniotomie deschisă în locul biopsiei stereotactice, chiar și în cazurile în care o rezecție subtotală este anticipată preoperator. Când masa tumorală sau hidrocefalia rezultată determină hipertensiune intracraniană cu risc de herniere subtentorială sau prin *foramen magnum*, citoreducția rapidă a tumorii poate salva viața și în situațiile în care tumora este rezecată subtotal.

După evaluarea imagistică a tumorii cerebrale copilul este pregătit pentru intervenția chirurgicală, dar numai după administrarea tratamentului simptomatic: steroizi pentru scăderea edemului cerebral, anticonvulsivante în tumorile cerebrale supratentoriale.

Siguranța și eficiența intervenției chirurgicale au fost îmbunătățite datorită progreselor realizate în domeniul tehnicilor chirurgicale, a neuroimagisticii, a dezvoltării neuroanesteziei și terapiei intensive pediatrice. Agresivitatea intervenției chirurgicale este determinată de localizarea anatomică stabilită prin examen IRM, cunoașterea posibilităților de tratament postoperator în funcție de tipul histologic al tumorii, vârsta pacientului, evaluarea intraoperatorie. Într-o măsură din ce în ce mai mare chirurgia ca singur gest terapeutic este capabilă să vindece unele tumori cerebrale pediatrice sau să le mențină în remisiune prelungită. Adesea, tumorile care invadează nucleii cenușii profunzi precum hipotalamusul, talamusul sau ganglionii bazali în emisferul dominant, tumorile din arii corticale importante și tumorile de trunchi cerebral nu pot fi rezecate în totalitate fără risc crescut de sechele neurologice severe.

Mijloacele tehnice complementare care permit o rezecție mai sigură și mai extinsă printr-o definire radiologică mai bună a tumorilor includ ecografia intraoperatorie, tehnici stereotactice frameless (*frameless stereotactic techniques*) care permit proceduri ghidate prin imagini 3-D și monitorizarea neurofiziologică a funcțiilor corticale, subcorticale și a nervilor cranieni. Aspiratorul Cavitron cu ultrasunete (CUSA) este capabil să îndepărteze tumorile solide cu leziuni minime ale structurilor de vecinătate. Endoscopia poate ajuta, de asemenea, procedurile microchirurgicale în evaluarea gradului de completivitate al rezecției și oferă o alternativă pentru

biopsie sau chiar pentru rezecție în cazul maselor intraventriculare.

7.2. Radioterapia

Deși radioterapia este cunoscută de secole ca metodă eficientă de tratament a tumorilor cerebrale pediatrice, având în vedere rezultatele terapeutice actuale, este necesară îmbunătățirea semnificativă a controlului local al tumorii precum și a supraviețuirii, în special în tumorile agresive și invazive. Pe de altă parte, efectele secundare tardive ale radioterapiei au fost identificate mai bine o dată cu creșterea numărului supraviețuitorilor pe termen lung și îmbunătățirea supravegherii acestora.

Strategiile terapeutice actuale, inclusiv radioterapia, urmăresc creșterea ratei terapeutice prin diferite mijloace: minimizarea efectelor secundare prin limitarea indicațiilor radioterapiei în tumorile cu prognostic bun (ex. astrocitoame de grad scăzut accesibile prin tehnici neurochirurgicale moderne), amânarea sau evitarea radioterapiei la copiii foarte mici (ex. ependimom, meduloblastom), reducerea dozelor în tumorile radiosensibile (ex. radioterapie craniospinală în tumori cu celule germinale), reducerea volumului printr-o mai bună adaptare a volumului cuprins în câmpul de iradiere la volumul țintă, îmbunătățirea controlului local prin îmbunătățirea calității radioterapiei sau escaladarea dozelor utilizând tehnici moderne de radioterapie (ex. iradiere stereotactică, radioterapie cu intensitate modulată în cazul tumorilor mai puțin sensibile (ex. gliom de grad înalt, ependimom)).

Reacțiile secundare ale iradierii SNC sunt în general dependente de doza totală de radiații, fracționarea dozei, volumul iradiat, zona SNC iradiată și vârsta copilului în momentul tratamentului. Cu avantajele imagisticii cerebrale și biologice (IRMN, MRS, SPECT, PET) definiția scopului radioterapiei s-a îmbunătățit sau se va îmbunătăți considerabil în aproape toate tumorile SNC. Cu ajutorul integrării instrumentelor imagistice secționale, funcționale și biologice într-un plan de tratament 3-D și prin tehnici de „radioterapie conformațională” volumul iradiat poate fi mult mai bine „croit” (individualizat) din volumul țintă. Astfel, faptul că în radioterapia conformațională, iradierea cu doze mari a țesutului cerebral normal poate fi redusă, fără a influența rezultatele tratamentului, demonstrează că definiția țintei a fost corectă. Tehnicile radioterapiei conformaționale bazate pe un plan de tratament tridimensional au fost introduse în ultimii ani în practica clinică generală, în special pentru tumorile cerebrale, în secțiile de radioterapie

care dispun de dotări moderne, inclusiv la Institutul Oncologic „Prof. Dr. Al. Trestioreanu”, București și Institutul Oncologic „Prof. C. Chiricuță”, Cluj.

O condiție necesară pentru efectuarea unei radioterapiei atât de exacte este imobilizarea fermă a pacientului, permițând astfel numai variații minime în efectuarea planului de tratament și în timpul efectuării întregii radioterapiei fracționate. Sunt disponibile mai multe dispozitive de imobilizare care se folosesc de rutină în tratamentul tumorilor cerebrale la copil.

Una dintre cele mai dificile proceduri este iradierea cranio-spinală (CSI), în care copilul este așezat în decubit ventral utilizând un sistem de fixare individualizat pentru cap și coloana vertebrală (ex. dispozitive de imobilizare din ghips). Sunt necesare măsuri de siguranță speciale care trebuie repetate periodic (ex. săptămânal) în timpul tratamentului pentru a verifica exactitatea reglajelor efectuate.

Avantajul tehnic major al sistemelor de iradiere fracționată este introducerea radioterapiei stereotactice și a radioterapiei cu intensitate modulată. Avantajul acestor tehnici este scăderea dozei de radiații în toate direcțiile în afara volumului tratat. Utilizând aceste tehnici, tumorile mari (>4 cm diametru) situate în imediata vecinătate a unor structuri critice pot fi tratate cu doze mari de radiații cu reducerea efectelor secundare ale iradierii. În viitor iradierea stereotactică și radioterapia cu intensitate modulată în combinație cu bio-imagistica pot permite o creștere focală mai mare a dozelor cu un control local mai bun. În unele centre specializate s-a demonstrat eficiența radioterapiei conformaționale tridimensionale cu protoni cu scăderea marcată a dozelor în tumorile cu grad scăzut de malignitate. Odată cu creșterea disponibilității tratamentului cu protoni, această tehnică de radioterapie conformațională va fi folosită din ce în ce mai mult în tumorile cerebrale pediatrice.

Radioterapia izotopică (125-I, 192-Ir, 90Y, P) interstițială și intracavitară cerebrală cu doze mici, ghidată stereotactic, se utilizează în unele centre specializate și poate fi indicată în situații particulare (tumori bine delimitate, cu proliferare lentă). Oricum, este nevoie de multă experiență pentru a mânui aceste tehnici, iar rezultatele la distanță nu sunt net superioare.

7.3 Chimioterapia policitostatică

În chimioterapia tumorilor cerebrale s-au înregistrat mai puține progrese decât în alte tumori ale copilului, datorită în parte problemelor speciale pe care le ridică tratamentul tumorilor SNC.

7.3.1. Aspecte particulare ale tumorilor cerebrale

Una dintre cauzele ineficienței agenților citostatici este bariera hemato-encefalică /bariera lichidiană (LCR). În timp ce rolul acestei bariere este discutabil în unele tumori precum meduloblastomul, el pare a fi mult mai important în gliomele infiltrative în care adesea este greu să se realizeze o concentrație adecvată a medicamentului la periferia tumorii. Un alt aspect este acela că multe tumori cerebrale au un indice mitotic scăzut și în consecință au o susceptibilitate redusă la citostaticele cu specificitate de ciclu celular. Un alt impediment al eficienței chimioterapiei este heterogenitatea tumorilor cerebrale. Fiecare entitate are propriile caracteristici biologice, inclusiv mecanisme celulare intrinseci prin care tumora reține agentul terapeutic sau prin care repară distrucțiile produse de medicament. O altă problemă este tendința tumorilor cerebrale pediatrice de diseminare precoce la nivelul SNC. Este necesară obținerea de nivele citotoxice de medicament atât în țesutul tumoral cât și în parenchimul cerebral și LCR.

7.3.2. Rolul chimioterapiei în tumorile cerebrale

În ultimele decenii s-a demonstrat că tratamentul policitostatic are beneficii clare în meduloblastom și gliomul de grad înalt și faptul că, la pacienții care au primit chimioterapie asociată cu intervenție chirurgicală și radioterapie, s-a înregistrat o supraviețuire mai bună. În neuro-oncologia pediatrică utilizarea chimioterapiei nu este limitată numai la încercarea de a îmbunătăți supraviețuirea ci și la întârzierea/renunțarea la radioterapie, în scopul de a reduce sau elimina efectele pe termen lung ale radioterapiei la nivel cerebral sau medular. În practică, la unii pacienți, nu a mai fost nevoie de radioterapie după ce s-a efectuat tratament citostatic. În prezent, chimioterapia este utilizată pe scară largă la sugarii și copiii mici cu tumori cerebrale maligne și la pacienții cu tumori cu grad redus de malignitate, inoperabile.

7.3.3. Chimioterapice și strategii de chimioterapie în tumorile cerebrale

S-a raportat eficiența terapeutică semnificativă pentru unii agenți citostatici printre care vincristin, procarbazină, derivații de nitrozuree BCNU și CCNU, etoposid, cisplatin, carboplatin, ciclofosfamidă, ifosfamidă, methotrexat și temozolomidă. Ca în majoritatea tumorilor maligne pediatrice și în tumorile cerebrale se utilizează o combinație de citostatice pentru creșterea eficienței și pentru scăderea riscului de rezistență. O altă strategie pentru a îmbunătăți rata de răspuns în tumorile cerebrale

este utilizarea chimioterapiei în doze mari în asociere cu reinfuzia de celule stem (ca suport al toxicității hematologice). Rapoartele primelor studii efectuate atât pentru tumori cerebrale primare cât și pentru recurențe au arătat rezultate încurajatoare pentru unele subgrupe de pacienți. Noi trialuri se află în desfășurare în câteva centre oncologice de referință.

7.3.4. Strategii pentru depășirea problemelor ridicate de bariera hemato-encefalică/lichidiană (LCR)

Deoarece multe tumori cerebrale diseminează pe calea LCR, se preconizează ca protocoalele de tratament al tumorilor cerebrale să includă administrarea citostaticului direct în LCR. Calea intratecală oferă avantaje terapeutice importante pentru moleculele care sunt prea mari ca să poată traversa bariera hemato-encefalică și evita toxicitatea sistemică a citostaticelor. Administrarea intratumorală a agenților terapeutici este, de asemenea, investigată ca o modalitate nouă de creștere a concentrației intratumorale a medicamentului.

Din moment ce intervenția chirurgicală și radioterapia ca metode unice de tratament nu par să îmbunătățească în viitor rata de curabilitate în tumorile cerebrale, cercetările sunt îndreptate către identificarea unor medicamente noi mai eficiente, și pentru descoperirea unor căi de administrare cu complianță mai bună. Se speră că înțelegerea mai bună a geneticii moleculare și a biologiei tumorilor cerebrale se va materializa în tratamente noi, inclusiv imunoterapia, terapia genică și utilizarea factorilor antiangiogenetici și a inhibitorilor de mesager secundar.

8. MANAGEMENTUL TUMORILOR CEREBRALE LA COPIII FOARTE MICI

Tumorile cerebrale la sugari și la copiii foarte mici au caracteristici unice legate de simptomatologie, localizare anatomică, histologie și prognostic, caracteristici care le diferențiază de tumorile cerebrale apărute la vârste mai mari. La diagnostic majoritatea tumorilor la sugari au dimensiuni destul de mari. Întârzierea diagnosticului apare, în parte, datorită „elasticității” craniului sugarului care își poate crește dimensiunile ca efect al creșterii presiunii intracraniene, ceea ce maschează pentru un timp semnele și simptomele asociate unei tumori. Sugarii pot prezenta, pe lângă creșterea perimetrului cranian, creștere ponderală necorespunzătoare, tulburări endocrine, întârziere în dezvoltare, vărsături, scăderea acuității vizuale și nistagmus.

Din experiența acumulată până în prezent, sugarii cu tumori cerebrale au cel mai nefavorabil

prognostic comparativ cu alte grupe de vârstă. Evoluția nefavorabilă reflectă probabil limitele posibilităților de tratament. Intervenția chirurgicală este mult mai dificilă la copiii mici din cauza dimensiunilor tumorii, fragilității creierului imatur și problemelor ridicate de neuroanestezie. Este cunoscut faptul că radioterapia este foarte toxică la această grupă de vârstă, de aceea doza este redusă cu cel puțin 10-20%. Această doză redusă este probabil insuficientă pentru controlul local al tumorii. Chiar și cu aceste doze mici de iradiere efectele adverse majore tardive sunt de așteptat la un număr semnificativ de pacienți: tulburări de învățare, retard mental, tulburări endocrine, leucoencefalopatie și vasculopatii. Din aceste motive este unanim acceptată atitudinea terapeutică de amânare sau renunțare la radioterapie la copiii cu vârste sub 3 ani. În aceste cazuri se utilizează ca tratament adjuvant chimioterapia policitostatică postoperator.

9. EFECTE TARDIVE LA COPIII TRATAȚI PENTRU TUMORI CEREBRALE

Pe măsură ce rata de supraviețuire la 5 și 10 ani a copiilor cu tumori cerebrale a crescut, clinicienii s-au concentrat asupra efectelor tardive ale tratamentului. Mulți supraviețuitori pe termen lung au deficite intelectuale, endocrine și neurologice care determină un handicap social important precum și diminuarea calității vieții. Un rol important în patogeniza acestor efecte secundare o poate avea distrugerea SNC de diferite cauze. Chimioterapia, în special combinată cu radioterapia, poate induce

encefalopatie. Radioterapia este considerată cauza principală a sechelelor pe termen lung, în particular a deteriorării intelectuale. Copiii care au efectuat iradiere cerebrală totală au diferite deficite cognitive: scăderea coeficientului de inteligență, tulburări vizuale/de percepție, tulburări de învățare și tulburări ale comportamentului adaptativ. Riscul de dezvoltare a deficitelor cognitive este legat de vârsta mică la diagnostic, radioterapie, administrarea de methotrexat, localizarea tumorii. Vasculopatiile și cavernomele cerebrale multiple au fost descrise ca efecte tardive importante ale radioterapiei.

Studii amănunțite au evidențiat o varietate mare de disfuncții endocrine apărute după iradierea cerebrală care a inclus regiunea hipotalamo-pituitară. Cea mai frecventă tulburare este hipostatura, consecință a deficitului de hormon de creștere. Un alt factor care contribuie la deficitul de creștere este iradierea coloanei vertebrale: cu cât copiii sunt mai mici în momentul iradierii, cu atât va fi mai sever retardul de creștere a corpurilor vertebrale. De asemenea, poate apărea hipotirodismul care, dacă nu este corectat, poate accentua deficitul creșterii liniare, determină tulburări de învățare și letargie; diagnosticul precoce se face prin evaluarea tiroxinei și a TSH. Radioterapia la nivelul sacului precum și unii agenți citostatici, în particular agenții alchilanți, sunt asociați cu afectare gonadală care poate determina insuficiență ovariană, oligospermie și azoospermie. Copiii cu neoplazii trebuie dispensați timp îndelungat, astfel încât aceste probleme să poată fi anticipate și tratamentul instituit cât mai rapid.

BIBLIOGRAFIE

- Cohen ME, Duffner PK (eds) – *Brain Tumors in Children. Principles of Diagnosis and Treatment* (2nd edn) New York: Raven Press, 1994, 127-46, 177-201, 219-39, 445-481
- Freeman CR, Taylor RE, Kortmann RD, Carrie C – Radiotherapy for medulloblastoma in children: a perspective on current international clinical research efforts. *Med Pediatr Oncol*, 2002, 39, 99-108
- Kleihues P, Cavenee WK (eds) – *Pathology and genetics of tumours of the Nervous System*. Lyon: IARC (2000).
- Gotzer MA, Janss AJ, Fung KM et al – TrkC expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumours. *J Clin Oncol*, 2000, 18, 1027-1035.
- Herns J, Neidt I, Luscher B et al – c-myc expression in medulloblastoma and his prognostic value. *Int J Cancer*, 2000, 395-402
- Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M et al – Prediction of central nervous system embrional tumour outcome based on gene expression. *Nature*, 2002, 415, 436-442.
- Michaelis J, Kaletsch U, Kaatsch P – Epidemiology of childhood brain tumour. *Zentralbl Neurochir*, 2000, 61, 80-87.
- Blaney SM, Larry EK, Hunter J et al – Tumours of the central nervous system. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds) *Principles and practice of Paediatric Oncology* (5 th edn) Philadelphia, PA: JB Lippincott, 786-864, 2006.
- Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B et al – Current and futures strategies in interdisciplinary treatment of medulloblastoma, supratentorial PNET (primitive neuroectoderman tumours) and intracranial germ cell tumours in childhood. *Strahlenther Onkol*, 2001, 177, 447-461.
- Dufner PK, Korowitz ME, Krischer JP et al – The treatment of malignant brain tumours in infants and very young children: an update of the Pediatric Oncology Group experience. *Neuro-oncology*, 1999, 1, 152-161.
- Radcliffe J, Bunin GR, Sutton LN et al – Cognitive deficits in long term survivors of childhood medulloblastoma and other non-cortical tumours: age dependent effects of whole brain irradiation. *Int J Dev Neurosci*, 1994, 12, 327-334
- Mulhern RK, Reddick WE, Palmer SL et al – Neurocognitive deficits in medulloblastoma survivors and white matter loss. *Ann Neurol*, 1999, 46, 834-841.
- Siffert J, Allen JK – Late effects of therapy of thalamic and hypothalamic tumours in childhood: vascular, neurobehavioural and neoplastic. *Pediatr Neurosurg*, 2000, 33, 105-111.
- Heckl, Aschoff A, Kunze S – Radiation-induced cavernous hemangiomas of the brain: a late effect predominantly in children. *Cancer*, 2002, 94, 3285-3291.