



ЛЕЧЕЊЕ ТУМОРА МОЗГА КОД ДЕЦЕ



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА



ИНСТИТУТ ЗА ОНКОЛОГИЈУ
И РАДИОЛОГИЈУ СРБИЈЕ

ЛЕЧЕЊЕ ТУМОРА МОЗГА КОД ДЕЦЕ

Аутори:

Клинички асист. др сци.мед. др Росанда Илић
Клинички асист. др Драгана Станић

Уредник:

Др. сци. мед. др Ана Јовићевић

Издавач:

Институт за онкологију и радиологију Србије

Покровитељ:

Министарство здравља Републике Србије

Лектура:

Ана Ивковић

Прелом:

Наташа Ковачевић

ISBN-978-86-80401-39-3



ЛЕЧЕЊЕ ТУМОРА МОЗГА КОД ДЕЦЕ

Росанда Илић
Драгана Станић

2021.

САДРЖАЈ

УВОД	3
АНАТОМИЈА	4
СИМПТОМИ И ЗНАЦИ	5
УЗРОК	6
ДИЈАГНОСТИКА	7
ЛЕЧЕЊЕ	10
Хирургија	10
Радиотерапија	12
Хемиотерапија	15
ПОЈЕДИНАЧНИ ТИПОВИ ТУМОРА МОЗГА И ЊИХОВО ЛЕЧЕЊЕ	18
НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ	27
Нежељени ефекти радиотерапије	27
Нежељени ефекти хемиотерапије	30
ПРОГНОЗА И ПРАЋЕЊЕ	31

УВОД

Тумори су творевине сачињене од абнормалних ћелија које се јављају у мозгу детета или у ткивима и структурама које се налазе у његовој близини. Тумори мозга су најчешћи солидни тумори деце и адолесцената и чине око 20% до 25% свих малигних болести које се јављају у детињству.

Тумори мозга могу се појавити у било ком узрасту. Тумори мозга који се јављају код новорођенчади и деце се веома разликују од тумора мозга одраслих, по врсти ћелија од којих настају и по реаговању на лечење.

Постоји велики број различитих типова тумора мозга код деце. У неким случајевима ови тумори су сличног изгледа као ткиво од кога потичу, расту споро и не шире се кроз здраво мождано ткиво. Овакви тумори се могу назвати доброћудним - бенигним. У случају да се могу хируршким путем у целини уклонити, могу често бити излечени само операцијом. Малигни тумори мозга су сачињени од малигних ћелија, обично брзо расту и захватају околно ткиво. Веома ретко се шире на друге делове тела изван нервног система, али се могу поново јавити након лечења. Понекад се доброћудни тумори мозга могу налазити на месту које није доступно за оперативно лечење и нанети штету функцијама мозга, па онда кажемо да су злоћудни, малигни према локализацији.

Лечење и шанса за опоравак (прогноза) зависе од врсте тумора, његове локализације у мозгу, да ли се тумор проширио на друге блиске или удаљене структуре, узраста и општег здравља детета. Лечење тумора мозга деце се обично прилично разликује од лечења тумора мозга одраслих. Веома је важно ангажовање специјалиста са искуством и стручношћу у области педијатријске неуроонкологије. Многи тумори мозга код деце, чији је исход некада био фаталан, данас се могу излечити мултимодалним приступом који укључује хирургију, хемиотерапију и радиотерапију.

АНАТОМИЈА

С обзиром на то да се нове технологије и третмани у лечењу непрестано развијају, доступних опција у лечењу деце може бити неколико, у различитим фазама лечења. Због свега наведеног, децу са туморима мозга треба да лече специјализовани педијатријски мултидисциплинарни тимови. Тим Клинике за неурохирургију Универзитетског клиничког центра Србије и педијатријски и радиотерапијски тим Института за онкологију и радиологију Србије, у непрекидној су комуникацији и сарадњи ради постизања правовременог и адекватног онколошког третмана за свако дете са тумором мозга у нашој земљи.

АНАТОМИЈА

Централни нервни систем (ЦНС) чине мозак и кичмена мождина. Цереброспинална течност или ликвор окружује и штити мозак и кичмену мождину, такође испуњава шупљине унутар мозга које се називају мождане коморе. Мозак је важан орган који контролише мисли, памћење, емоције, додир, моторичке способности, вид, дисање, температуру, глад и сваки процес који регулише наше тело. Мозак се дели на велики мозак, мождано стабло и мали мозак:

- Велики мозак - састоји се од десне и леве хемисфере. Функције великог мозга укључују: покрет, осећај за топло и хладно, додир, вид, слух, расуђивање, решавање проблема, емоције и учење.
- Мождано стабло - укључује средњи мозак, мождани мост и продужену мождину. Функције овог подручја укључују: кретање очију и уста, глад, дисање, свест, срчану функцију, телесну температуру, невољне покрети мишића, кијање, кашаљ, повраћање и гутање.

СИМПТОМИ И ЗНАЦИ

- Мали мозак - налази се на потиљку, његова функција је да координише добровољне покрете мишића и да одржава равнотежу и држање тела.
- Тумори се могу јавити у свим деловима мозга и кичмене мождине.

СИМПТОМИ И ЗНАЦИ

Симптоми и знаци болести који се могу јавити код вашег детета варирају у зависности од величине тумора и места на коме се тумор налази. Један део тегоба настаје као последица повишеног притиска унутар лобање (интракранијални притисак). Унутар лобање највећи део простора заузима мозак, а поред њега присутна је течност која обавија мозак и налази се у можданим коморама (цереброспинална течност или ликвор), као и крв, која се нормално налази у крвним судовима. Стога, како се тумори мозга развијају и шире, они изазивају додатан притисак у овом затвореном простору својом величином или блокадом путева протока цереброспиналне течности, када се ова течност нагомилава испред места препреке.

Симптоми повишеног интракранијалног притиска могу бити:

- Главобоља
- Мучнина и повраћање (углавном ујутру)
- Слабљење вида (због отока и оштећења очних живаца)
- Раздражљивост
- Летаргија и поспаност
- Промена личности и менталних активности
- Макроцефалија (увећан обим главе) код новорођенчади чије кости лобање нису потпуно срасле
- Кома и смрт, ако се болест не лечи

УЗРОК

Поремећај функције можданог ткива узрокован растућим тумором може изазвати и друге неуролошке симптоме, у зависности од локализације тумора. На пример, ако се тумор налази у малом мозгу, дете може имати проблема са кретањем, ходањем, равнотежом и координацијом. Ако тумор својим растом утиче на оптички пут, који је одговоран за вид, дете може доживети слабост вида, итд. Ако се тумор налази у великом мозгу може дати симптоме у виду епилептичних напада, неразговорног говора, парализе или слабости половине тела, итд.

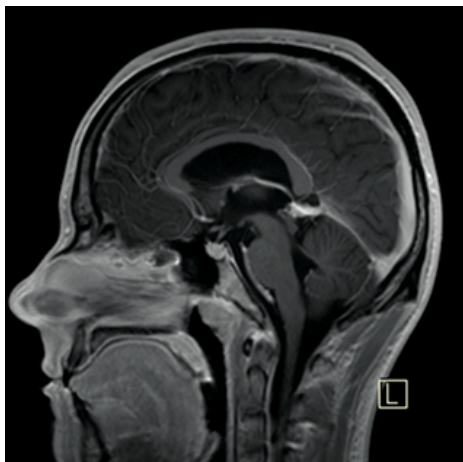
УЗРОК

До сада није утврђено шта доводи до настанка тумора мозга. Постоји претпоставка да низ догађаја пре рођења, или у току живота детета, доводи до оштећења хромозома и гена који контролишу деобу ћелије, која почиње да се дели неконтролисано и доводи до настанка тумора. Пацијенти са одређеним наследним генетским стањима (неурофиброматоза, вон Хипел-Линдауова болест, Ли-Фраумени синдром и ретинобластом) имају урођена оштећења гена који контролишу деобу ћелије и имају повећан ризик од развоја тумора у целом организму, па и у централном нервном систему. Неке хемикалије могу променити структуру гена који штити тело од болести и малигнитета, али није доказано да изложеност одређеној врсти хемикалија може довести до настанка тумора мозга. Деца која су имала зрачну терапију главе, као део претходног лечења других малигних болести, такође су под повећаним ризиком од развоја нових тумора мозга.

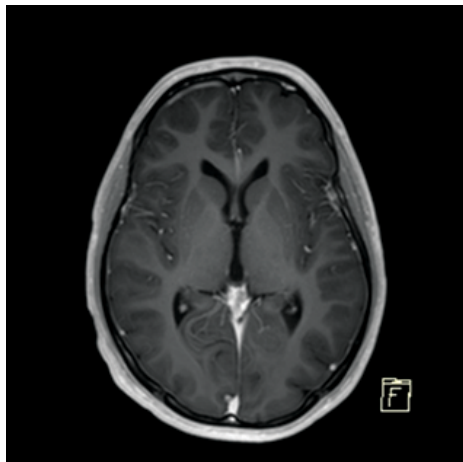
ДИЈАГНОСТИКА

Дете које има симптоме и знакове тумора мозга треба детаљно да прегледа педијатар или педијатријски неуролог како би се открио извор проблема. Процена лекара обично укључује снимање мозга помоћу компјутеризоване томографије (ЦТ) или магнетне резонанције (МР) – **Слика 1а и 1б**. Ако снимање покаже тумор мозга, следећи корак је неурохируршка консултација. Други специјалисти се придружују тиму за дијагностику и лечење детета, као што су неурорадиолог, патолог, педијатријски онколог, радијациони онколог, неуроофталмолог, епилептолог, специјалиста физикалне медицине и рехабилитације, психолог, медицинске сестре и техничари различитих специјалности, итд. Овај мултидисциплинарни тим сарађује са дететом, као и целом породицом како би се развио и спровео у дело најбољи могући план лечења за свако дете.

При састављању најприкладнијег плана лечења за дете са тумором мозга, мултидисциплинарни тим мора да утврди:



Слика 1а



Слика 1б

- **Локализацију и проширеност тумора мозга:** ово се утврђује снимањем мозга, а осим у хитним случајевима метода избора је преглед МР-ом. Пошто у мозгу постоји много виталних структура, постоје места где тумор може да расте која нису подобна за оперативно лечење. Пажљивом проценом неурохирурга ће се одредити локализација, доступност тумора и најбезбеднији оперативни приступ. Тумори мозга могу метастазирати путем цереброспиналне течности дуж мозга и кичмене мождине (краниоспиналног аксиса), као и ван ЦНС-а. Ширење тумора дуж краниоспиналног аксиса (лептоменингеална дисеминација) је особина коју имају следеће врсте: медулобластоми, епендимоми, тумори герминативних ћелија и супратенторијални ЦНС ембрионални тумори. Метастазе ван ЦНС-а представљају неуобичајен начин ширења тумора мозга који се нешто чешће налази код медулобластома и тумора герминативних ћелија. Најчешћа места су: коштана срж, плућа, јетра, лимфни нодуси. Свој деци са туморима који имају тенденцију за ширење путем цереброспиналне течности потребно је начинити МР снимање мозга и целе кичме ради утврђивања евентуалног присуства метастаза, као и цитолошки преглед цереброспиналне течности, којим се утврђује евентуално присуство малигнућ ћелија. Цереброспинална течност се добија путем лумбалне пункције на тај начин што се специјална игла поставља кроз доњи део леђа у кичмени канал, подручје око кичмене мождине, путем које се мала количина течности се узима и шаље на анализу.
- **Тип тумора мозга и градус:** након биопсије или операције, патохистолошком анализом туморских ћелија под микроскопом, као и додатним тестовима, патолог може открити од који ћелија се тумор састоји (тип тумора мозга), и дати другим лекарима смернице на који начин ће тумор вероватно расти или се ширити. Градус тумора мозга се односи на то колико су туморске ћелије агресивне. Што је виши градус, то је тумор агресивнији.

Према класификацији Светске здравствене организације (СЗО) тумори мозга су подељени у четири градуса, где градус 1 представља најмање агресиван, док градус 4 представља најагресивнији тип тумора.

Тумори мозга се могу категорисати као:

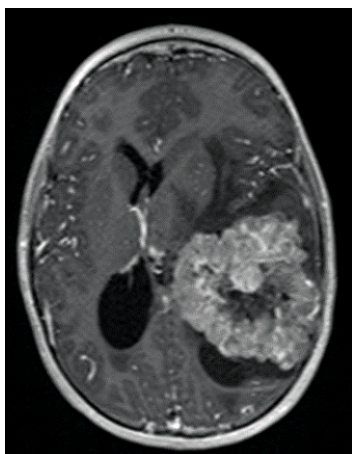
- **Примарни:** порекла можданог ткива
- **Метастатски:** порекла других делова тела и органа који су се проширили до мозга
- **Бенигни:** доброћудни, споро-растући, ниско-градусни (СЗО градус 1 и 2). Бенигни тумори и даље могу бити тешки за лечење ако расту у или око одређених структура мозга.
- **Малигни:** злоћудни, брзорастући, високоградусни (СЗО градус 3 и 4). За разлику од бенигних тумора који имају тенденцију да остају локализовани и ограничени, малигни тумори могу бити веома агресивни. Они брзо расту и могу се проширити и захватити подручја у близини првобитног тумора, али и друга подручја у мозгу или кичменом каналу.

ЛЕЧЕЊЕ

Један или више терапијских приступа биће укључен у план лечења тумора мозга Вашег детета: хирургија, радиотерапија, хемиотерапија.

Хирургија

Први корак у лечењу детета након постављања дијагнозе тумора мозга представља операција. Код највећег броја тумора неурохирург ће покушати да уклони што већи део тумора, а када је то могуће, да уклони цео тумор, али да при томе не оштети функције мозга детета – **Слика 2а и б**. У циљу постизања најбољих резултата, примењује се савремена дијагностика (МР може да прикаже односе тумора, можданих путева и важних центара), неуронавигација, која се користи за прецизну локализацију тумора, али и интраоперативни мониторинг, који омогућава да се у току саме операције прате моторне функције детета. Код старије деце, ако се тумор налази у близини говорне зоне, може се радити операција у будном стању у циљу очувања говора. Код доброћудних тумора потпуно уклањање може излечити тумор.



Слика 2а



Слика 2б

Операцијом се, уклањањем највећег дела тумора може нормализовати интракранијални притисак, омогућити нормалан проток цереброспиналне течности и опоравити оштећење функције које је настало притиском на мождане центре. Код тумора који нису доброћудни, или који се не могу у целини отклонити, након операције се примењују и други видови лечења. У случају да је било који вид уклањања тумора веома ризичан, може се урадити само биопсија уз помоћ игле. Биопсија се такође ради у општој анестезији. На овај начин, или током класичне операције, долази се до узорка ткива тумора, који се шаље патологу на анализу. Постоји мали број тумора, који су карактеристичног изгледа, а нису погодни за операцију, код којих се лечење започиње и без биопсије и патохистолошке потврде тумора.

Тумори мозга који се јављају код деце, често доводе до блокаде путева протока цереброспиналне течности, а њено нагомилавање испред места препреке доводи до појаве повишеног притиска у лобањи. Овакво стање се назива хидроцефалус (водена глава). Ако се симптоми, који су се јавили код детета не препознају на време (главобоља, повраћање), хидроцефалус може довести до поремећаја свести и угрозити живот детета. Због тога је некада неопходно пре операције тумора лечити хидроцефалус, што се постиже уградњом система који одводи вишак течности из можданих комора у стомак и назива се вентрикуло-перитонеални шант (ВП шант).

Процес опоравка је различит за свако дете. Неки педијатријски пацијенти након операције могу се осећати добро, док неки могу доживети привремене поремећаје функције, као што је слабост мишића. У већини случајева нестају убрзо након операције, уколико није било значајног трајног оштећења пре самог постављања дијагнозе.

Синдром церебеларног мутизма је редак постоперативни синдром који се обично јавља 1 до 2 дана након ресекције тумора задње лобањске јаме; састоји се од смањења могућности говора које напредује до мутизма, емоционалне нестабилности, хипотоније, као и поремећаја баланса и хода. Није утврђено шта проузрокује ово стање, доводи се у везу са преоперативном инвазијом можданог стабла од старне тумора. Иако се деца могу потпуно опоравити, опоравак може бити продужен, а поједини остају са трајним последицама.

Радиотерапија

Радиотерапија такође игра централну улогу у лечењу педијатријских тумора мозга. Ова терапија је базирана на фокусирању снопова јонизујућег зрачења високе енергије на туморско ткиво уз неопходно озрачивање мале количине околног здравог ткива. Циљ зрачења је да смањи или комплетно уништи туморско ткиво. Радиотерапија је инкорпорирана у третман многих дечијих тумора мозга или као постоперативни третман, или као коначни третман за туморе који се не могу оперисати, или као профилактичка (превентивна) терапија. Радиотерапија је, уз хирургију и хемиотерапију, есенцијална компонента третмана за многу децу са туморима мозга и технички је врло захтевна. Постоје устаљени кораци у припреми и извођењу зрачне терапије тумора мозга деце:

- Изразито је важно да се дете не помера током припреме и извођења зрачења. Први корак у припреми детета за радиотерапијски третман је имобилизација, којом се постиже репродукцибилност положаја детета, односно волумена мете (тумора или лежишта тумора) унутар мозга детета. Дете се постави да лежи непомишно на стомаку или леђима, у зависности од анатомије, након чега се начини имобилизационо средство, термопластична маска за главу.
- Затим се детету, које лежи имобилисано уз помоћ термопластичне маске, начини ЦТ који служи искључиво за планирање зрачне терапије.

- За већину тумора мозга, дефинисање волумена мете (волумена који треба озрачити високом дозом) и органа од ризика (околних здравих органа које треба заштити) најбоље се остварује коришћењем наведеног ЦТ-а у корегистрацији са МР снимцима.
- Техника радиотерапије, која се примењује, зависи од локализације и типа тумора, као и анатомије пацијента. Обично се користе конформалне технике како би се доза на циљни волумен испоручила хомогено, а максимално смањила доза коју добијају здрави органи и ткива у непосредној близини тумора - органи од ризика. 3Д конформална или интензитетом модулисана радиотерапија (ИМРТ), или волуметријски модулисана лучна терапија (ВМАТ) је идеална за постизање конформалности, са потенцијалним разликама у поштини околних здравих структура. Применом конформалних техника радиотерапије може се смањити волумен нормалног мозга унутар зрачног волумена. Ова врста терапија има потенцијал да смањи појаву дугорочних нежељених ефеката и представља приоритет у третману код деце. Већина тумора мозга се шири локално, у околну мождано ткиво, те се обично спроводи локална радиотерапија на постоперативно лежиште тумора. Због склоности ка дисеминацији путем цереброспиналне течности код деце са туморима мозга, врло често се примењује једна од најзахтевнијих техника у радиотерапији – техника краниоспиналне зрачне терапије. При коришћењу ове технике, цела неурална осовина треба да буде укључена у циљни волумен (читав мозак и кичмена мождина као и читав простор којим циркулише цереброспинална течност).
- Пре отпочињања зрачног третмана на апарату за зрачење дете се поставља у идентичан положај који је имало на ЦТ-у за планирање зрачења, имобилисано термопластичном маском на идентичан начин. Након провере положаја, зрачни третман може отпочети.

- Током терапије зрачењем, дете лежи на столу док се радиотерапијски апарат покреће и прецизно усмерава зрачни сноп ка туморским ћелијама - **Слика 3**. Неопходно је да дете буде само и у просторији радиотерапијског апарата током извођења зрачења, али се све време налази под аудио-видео надзором, уз помоћ кога радиотерапијски техничари и родитељи могу посматрати дете и комуницирати са дететом.



Слика 3

Зрачна терапија се фракционише, односно укупна доза се испоручује подељена у више мањих дневних доза, тако да трајање једне фракције зрачења са намештањем и провером позиције износи десет до петнаест минута, док укупно трајање лечења радиотерапијом обично износи један до два месеца.

У оквиру припреме за зрачење, родитељима и деци се цео процес детаљно објашњава и показује простор у коме се терапија одвија. Уколико дете не сарађује, што је обично случај са децом млађег узраста, израда имобилизационе термопластичне маске, као и накнадно извођење зрачне терпије се обавља у условима краткотрајне седације и/или опште анестезије.

Зрачење се користи веома опрезно код одојчади и млађе деце због раста и развоја мозга. Због високог ризика од неурокогнитивне токсичности зрачења у веома младом узрасту, радиотерапија се у већини случајева избегава и, ако је могуће, одлаже употребом хемиотерапије.

Хемиотерапија

Хемиотерапија је третман лековима који користи различите хемијске супстанце, којима се уништавају туморске ћелије.

Лекови који се називају цитостатици блокирају раст и убрзану деобу ћелија. Ови лекови утичу на малигне ћелије, али и на здраве ћелије организма, које имају особину брзе деобе, као што су хематопоетске ћелије у коштаном сржи, ћелије епитела црева, ћелије фоликула длака, репродуктивне ћелије. Нежељени ефекти хемиотерапије изазивају оштећења здравих ћелија.

Хемиотерапија се користи за многе врсте тумора мозга, укључујући агресивне туморе високог градуса да би уништила све малигне ћелије које могу остати након операције.

Лечење

Може се комбиновати са терапијом зрачења за агресивне малигнитете. Такође се може применити као први модалитет лечења, или у циљу одлагања радиотерапије.

Хемотерапија се може применити у облику таблета (орално), интравенски (путем вена) – (Слика 4), убризгати директно у цереброспиналну течност или убризгати директно у шупљину која је остала након хируршког уклањања тумора на мозгу.

Неки од хемиотерапијских агенаса који се користе за лечење деце са туморима мозга су: карбоплатина, кармустин (БЦНУ), цисплатина, циклофосфамид, етопозид, ломустин (ЦЦНУ), метотрексат, темозоломид, тиотепа, винкрестин. Ови лекови се могу користити сами или у различитим комбинацијама, у зависности од врсте тумора мозга.



Слика 4

Лекари дају хемиотерапију у циклусима. Сваки циклус обично траје неколико дана и након њега следи период опоравка, односно, време за опоравак здравих ћелија. У случају појаве нежељених ефеката, наредни циклус се може или одложити до санације тегоба, или се може дати редукованом дозом.

Како су истраживачи сазнали више Услед нових сазнања у науци о променама у унутрашњем функционисању ћелија које изазивају туморе, или помажу малигним ћелијама да расту, развили развијају су се нови лекови који циљају ове промене.

Циљана (таргет) терапија и имунотерапија делује другачије од стандардне хемиотерапије. Понекад ови лекови делују када цитостатици не делују, те често имају другачије нежељене ефекте. Ова терапија још увек нема велику улогу у лечењу тумора мозга, али неки од лекова могу бити од помоћи за одређене врсте тумора.

Глиоми чине најчешћи тип тумора мозга. Глиоми потичу од глијалних ћелија, које представљају потпорно ткиво нервних ћелија мозга. Могу бити јасно ограничени или расути кроз здраво мождано ткиво (дифузни).

Најновија истраживања су показала да се ови тумори јасно разликују код деце у односу на одрасле, па у новој класификацији тумора из 2021.године, коју је предложила СЗО, постоји посебна група педијатријских дифузних глиома, од којих четири типа тумора припада доброћудним, ниско-градусним (СЗО градус 2), а четири злоћудним, високо-градусним туморима. Код деце се такође јављају и тумори из групе јасно ограничених глиома (СЗО градус 1).

Глиоми ниског градуса (СЗО градус 1 и 2) чине најчешћу групу тумора ЦНС-а код деце. Третман ових тумора је варијабилан и зависи од локализације тумора, старости детета, присутности генетских мутација, итд. Циљ лечења је трајна контрола болести или излечење уз очување функције. Иницијални третман се обично састоји од хируршке ресекције, којој је циљ да буде комплетна колико и сугурна. Карактеристика ових тумора је да могу имати дуге периоде "мировања" чак и када нису комплетно одстрањени. Након иницијалне максималне хируршке ресекције следи период праћења пацијента. Пацијенти са клиничким или радиолошким доказима прогресије болести, пацијенти са озбиљном симптоматологијом или угроженим видом добијају нехируршки третман.

Најчешћи тумор из групе јасно ограничених глиома који се јавља код деце је пилоцитични астроцитом (СЗО градус 1). Може се јавити у било ком делу мозга. Оперативно лечење код деце са повољним положајем тумора, у случају да се може потпуно уклонити, доводи до излечења. Пилоцитични астроцитом се може јавити и у регији оптичких путева и хипоталамуса, и карактеристичан је за децу са генетским обољењем - неурофиброматозом тип 1. Ови тумори се због специфичне локализације лече на посебан начин.

Нискоградусни дифузни педијатријски глиоми (С30 градус 2) се налазе најчешће у великом мозгу. Први симптом може бити појава епилепсије. Операција представља први корак у лечењу, а циљ је да се тумор у целини уклони. У случају да то није могуће, може се пратити остатак тумора или наставити са даљим лечењем. Деца старија од 7 година се третирају радиотерапијом. Деца од 7 или мање година, као и деца са неурофиброматозом типа 1 примају хемиотерапију са циљем одлагања радиотерапије. Постоји нада да ће употребом ове стратегије код млађе деце дугорочни неурокогнитивни ефекти бити мањи због одлагања радиотерапије. Код већине деце се може постићи или смањење или стабилизација тумора који је раније био у прогресији. Пацијенти који се иницијално лече хемиотерапијом, уколико имају прогресију током хемиотерапије добијају радиотерапију, и обрнуто.

Глиоми високог градуса (С30 градус 3 и 4) су ретки у детињству, за разлику од одрасле популације. Као и код високо-градусних глиома који се јављају код одраслих, прогноза код деце је генерално веома лоша. Лечење се заснива на хируршкој ресекцији, постоперативној радиотерапији и хемиотерапији. Хируршка ресекција је често ограниченог опсега због инфилтративне природе тумора. Постоперативна локална радиотерапија високим дозама је примарна компонента иницијалног лечења деце са малигним глиомима, са маргинама које одражавају познати образац микроскопског ширења тумора. Користе се 3Д конформална радиотерапија, ИМРТ или ВМАТ, због боље поштеде околних нормалних структура и потребе за применом високих доза зрачења. Хемиотерапија је такође стандардни део третмана.

Глиоми можданог стабла: Тумори ове локализације су веома изазовни за лечење. Само неколицина тумора можданог стабла су повољније локализовани и могу се лечити оперативно. То су тумори углавном из угрупе јасно ограничених глиома (СЗО градус 1). Већина тумора се налази у средини можданог стабла и не могу се хируршки уклонити, посебно дифузни унутрашњи глиом понса (ДИПГ). Они се могу дијагностиковати на основу типичног изгледа на МР-у. Због немогућности лечења оперативним путем често се лече нехируршким методама. Независно од патохистологије, прогноза ДИПГ је веома лоша. Због свега наведеног, радиотерапија је први избор у лечењу и често се мора брзо започети. Третман ове деце остаје велики изазов, а терапија ублажавање симптома (палијативно збрињавање) обично ступа на снагу у релативно раној фази.

Глиоми оптичких путева и хипоталамуса: Ови тумори се налазе у или око оптичких путева - нерава који шаљу информације од очију до мозга и/или у регији хипоталамуса. Тумори оптичких путева чине 5% дечијих тумора мозга и могу обухватати један или више анатомских делова оптичког система (оптичке нерве, оптичку раскрсницу, оптичке трактове). Јављају се углавном код млађе деце. Глиоми оптичког нерва се често виде код деце са неурофиброматозом, врстом генетског поремећаја који осим што утиче на кожу погађа и нервни систем. Глиоми оптичких путева и хипоталамуса могу изазвати губитак вида и проблеме са хормонима због поремећаја рада хипофизе. Обично их је тешко лечити због околних осетљивих структура мозга. Хистолошки, више од 90% припада глимима ниског градуса. Природни ток болести је спор и некада је ове туморе потребно само пратити, а лечење се започиње у случају да се установи раст, или да дође до погоршања симптома. На основу клиничке слике и снимања мозга, терапија ових тумора се може отпочети без биопсије и патохистолошке потврде, код деце са доказаном неурофиброматозом тип 1. Оперативном лечењу се приступа код тумора који су великих димензија са циљем да се што више смање, или ако доводе до настанка хидроцефалуса. Ови тумори се не могу у целини уклонити, јер би то довело до губитка вида и оштећења функције хормона.

Зато се након операције лечење наставља применом хемиотерапије. Због нежељених ефеката повезаних са зрачењем, код млађе деце са овим туморима, хемотерапија је прихваћена терапија прве линије која се користи у настојању да се одложи терапија зрачењем. Радиотерапија је индикована код деце са значајним визуелним или неуролошким дефицитима при презентацији или код документоване прогресије на основу клиничке слике или снимања након периода праћења, операције или хемиотерапије.

Радиотерапија је високо ефикасна код ове деце, међутим треба имати на уму касне последице зрачења које представљају проблем за очување неурокогнитивне функције, као и могућност учесталих хормонских поремећаја.

Епендимоми настају од ћелија које облажу мождане коморе (шупљине у унутрашњости мозга и кичмене мождине кроз које протиче цереброспинална течност). Око 5 до 10 % тумора мозга у детињству су епендимоми. Епендимоми настају у већој пропорцији код деце млађег узраста. Преко 90% ових тумора код деце је интракранијално, док је 2/3 ових тумора локализовано у пределу задње лобањске јаме. Због тенденције ка лептоменингеалној дисеминацији, препоручује се МР снимање мозга и целе кичме. Лумбална пункција, узимање цереброспиналне течности за анализу на присуство малигних ћелија је такође обавезан део дијагностичке обраде. Операција је примарни третман епендимома. Неурохирурги приликом операције раде на уклањању што већег дела епендимома. Циљ је да се уклони цео тумор, али се понекад епендимом налази у близини осетљивих структура мозга или кичмене мождине што комплетно уклањање чини превише ризичним. Ако део тумора остане, неурохирург може препоручити другу операцију како би покушао да уклони остатак тумора.

За агресивније туморе или туморе који се не могу у потпуности уклонити хируршким захватом, могу се препоручити додатни третмани, као што су зрачење или хемотерапија. Код ових тумора јако је важно покушати постићи комплетну или скоро комплетну ресекцију. Након операције, код неке деце, примењује се постоперативна локална радиотерапија, чак и код деце старости од 18 месеци, уз примену високо-конформалних техника: 3Д конформалне радиотерапије, ИМПТ или ВМАТ. Улога хемотерапије је резервисана је за одређене ситуације, код деце млађе животне доби пре примене радиотерапије, као и када се тумор поново појави након операције и зрачења.

Ембрионални тумори ЦНС-а су малигни тумори који потичу из феталних (ембрионалних) ћелија у мозгу. Ембрионални тумори се могу појавити у било ком узрасту, али најчешће се јављају код млађе деце.

- **Медулобластом** је ембрионални тумор који настаје у малом мозгу. Овај малигни тумор мозга чини око 15% тумора мозга деце, што га чини најчешћим малигним тумором мозга деце. Медулобластоми се јављају се првенствено код деце између 4 и 9 година, чешће погађајући дечаке него девојчице. Карактерише их склоност ширењу (метастазирању) путем цереброспиналне течности (леptomенингеална дисеминација) дуж кичмене мождине, радиосензитивност и хемиосензитивност.
- **Други ЦНС ембрионални тумори** се јављају на другим местима у ЦНС-у, обично у кори великог мозга. У ембрионалне туморе спадају и ембрионални тумор са вишеслојним розетама, атипични тератоидно/рабдоидни тумор (АТРТ) и други. Због тенденције ка лептоменингеалној дисеминацији, неопходно је МР снимање мозга и целе кичме. Лумбална пункција, узимање цереброспиналне течности за анализу на присуство малигнућ ћелија је такође обавезан део дијагностичке обраде. Ова процедура се изводи само након решавања повишеног интракранијалног притиска било путем ВП шанта, било путем уклањања тумора.

Медулобластом и ЦНС ембрионални тумори се третирају почетном хируршком ресекцијом праћеном краниоспиналном радиотерапијом и додатном дозом зрачења на примарно лежиште тумора, уз примену хемиотерапије. Неурохирург уклања што је могуће већи део тумора, водећи рачуна да не оштети оближње здраво ткиво. Медулобластоми су веома радиосензитивни тумори, те радиотерапија после хирургије представља стандарни део протокола лечења деце старије од 3 године. Код деце млађе од 3 године се, обзиром на неприхватљив ризик од озбиљних неурокогнитивних оштећења, не примењује зрачна терапија. Уз млађе животно доба пацијента, већи постоперативни резидуални тумор, присуство метастаза у моменту дијагнозе, лошија прогноза повезана је и са одређеним патохистолошким подтипovima и молекуларним групама. Хемиотерапија се такође примењује након операције код свих пацијената, код деце млађе од 3 године у циљу одлагања радиотерапије и за лечење рекурентне болести. Употреба хемиотерапије код пацијената са медулобластомом стандардног ризика омогућила је редуковање дозе зрачења, што је од изузетног значаја с обзиром на касне секвеле зрачне терапије.

Тумори хороидног плексуса: Ови тумори су порекла хороидног плексуса, структуре која ствара цереброспиналну течност и налази се унутар простора у мозгу званих мождане коморе. Ови тумори могу изазвати претерано накупљање цереброспиналне течности, што доводи до проширења комора - развоја хидроцефалуса и повећања интракранијалног притиска. Тумори хороидног плексуса могу бити бенигни или малигни. Бенигни тумор ове локализације назива се папилом хороидног плексуса. Малигни тумор хороидног плексуса је редак малигни тумор мозга који се јавља углавном код деце, најчешће млађе од 2 године. Први корак у лечењу представља операција, са циљем да се тумор потпуно уклони. У случају да се ради о доброћудном тумору, ово може довести до излечења. Карциноми хороидног плексуса су злоћудни тумори са лошом прогнозом. Операција може бити ризична због склоности ових тумора ка крвављењу. Лечење се након тога наставља хемиотерапијом, зрачењем или се лечењу додају оба модалитета.

Краниофарингеоми су бенигни тумори који чине око 5-10% интракранијалних тумора у детињству. Иако се Краниофарингеоми се сматрају патохистолошки бенигним, често су адхерентни за суседне структуре унутар ЦНС-а, те постоји могућност инфилтрације оптичке раскрнице са последичним ризиком од оштећења вида или слепила. Они су често повезани са израженом симптоматологијом која укључује смањено лучење хормона хипофизе, често и обилно мокрење и поремећаје функције хипоталамуса, као што је гојазност. Промене у личности и промењене когнитивне функције забележене су у до 50% деце на презентацији. То су претежно цистични тумори који настају из хипофизне петељке или хипофизне жлезде и развијају се у селарном и супраселарном простору. Идеалан циљ лечења треба да буде потпуно уклањање тумора са побољшањем визуелних функција, минималним погоршањем ендокринолошке функције и без неуро/психолошких оштећења. Локација тумора, његови односи са важним центрима отежавају његово уклањање. Радикална хирургија је често оспоравана због опаженог лошег функционалног исхода, посебно код деце. Међутим, постигнут је велики напредак у хируршком лечењу, што је резултирало драматичним побољшањем прогнозе у пацијената који болују од краниофарингеома. Операција уклањања целог или већег дела тумора најчешће се препоручује као први терапијски модалитет. Која врста операције се изводи зависи од локализације и величине тумора. Отворена операција (краниотомија) укључује отварање лобање како би се омогућио приступ тумору. У случају повољног положаја тумора може се применити минимално инвазивна техника - приступ инструментом, ендоскопом, кроз нос. Када је могуће, неурохирурги уклањају цео тумор. Пошто се у близини често налазе многе деликатне и важне структуре као што је оптичка раскрсница, важни крвни судови, хипоталамус, лекари понекад не уклоне цео тумор како би обезбедили добар квалитет живота након операције. У тим ситуацијама, други видови терапије се могу користити после операције. Након парцијалне или субтоталне ресекције тумора непосредно следи постоперативна радиотерапија.

Специјализована техника зрачења, као што је ИМРТ, омогућава да се пажљиво обликује и усмери сноп зрачења тако да испоручи неопходну дозу за уништење туморских ћелија, док истовремено штеди оближње здраво ткиво. Врста зрачне терапије која се назива стереотаксична радиохирургија може се препоручити у ретким ситуацијама када тумор не додирује оптичке нерве и оптичку раскрсницу. Стереотаксичном радиохирургијом се прецизно фокусира више снопова зрачења како би се унишtile туморске ћелије.

Тумори герминативних ћелија: Ови тумори настају из герминативних ћелија, прекурсора јајних ћелија код жена или сперматозоида код мушкараца. Најзаступљенији су герминоми који се могу појавити у супраселарном или пинеалном региону и најчешће се јављају у периоду пубертета и адолесценције. Не-герминомски тумори герминативних ћелија су такође познати као секреторни тумори герминативних ћелија. Они се обично јављају у пинеалном подручју и могу излучивати алфа-фетопротеин и/или хумани хорионски гонадотропин. Чисти герминоми носе повољнију прогнозу и захтевају мање агресивну терапију. Заједно са семиномом тестиса, герминоми су веома радиосензитивни. Први корак у лечењу ових тумора је операција. Због места на којем се налазе, ови тумори доводе до блокаде протока цереброспиналне течности (хидроцефалуса). Код ове врсте хидроцефалуса није потребна уградња ВП шанта. Примењује се минимално инвазивна метода уз помоћ апарата - ендоскопа, која се назива ендоскопска вентрикулоцистерностомија, када се прави нови отвор, којим цереброспинална течност заобилази место препреке. Приликом ове операције може се узети део тумора на анализу. Зрачна терапија већ дуго представља стандардни третман или основни елемент лечења чистих герминома, као и важну компоненту мултимодалне терапије не-герминомских тумора.

Након иницијалне хемиотерапије, зрачење целокупног коморског система представља стандард код пацијената са герминомима, сем у случају већ присутне дисеминације. Боља поштеда мозга се може постићи коришћењем конформалнијих техника радиотерапије. Зрачење целог коморског система је знатан волумен; међутим, користећи модерне технике (ИМРТ, ВМАТ), може се поштедети значајна количина ткива у поређењу са зрачењем целог мозга. Цели коморски волумен требао би да обухвати бочне, трећу и четврту мождану комору, као и супраселарне и пинеалне цистерне (просторе у којима се налази цереброспинална течност). За метастатске туморе користи се краниоспинално зрачење. Не-герминомски тумори се иницијално лече хемиотерапијом, након чега следи хирургија, са циљем уклањања што већег дела тумора, а затим радиотерапија, било локална за локализоване не-метастатске туморе, било краниоспинална.

НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ

При лечењу тумора мозга у дечијем узрасту предмет највеће забринутости представљају нежељени ефекти, посебно код веома младе деце. Фактори који могу утицати на појаву нежељених ефеката, сем радиотерапије, представљају директне и индиректне ефекте самог тумора и ефекте операције, као и ефекте хемиотерапије. Због своје локализације, поједини педијатријски тумори мозга, као и начин њиховог лечења, могу узроковати значајно дуготрајно оштећење интелектуалних и неуролошких функција. Нажалост, дуготрајни нежељени ефекти остају главна потешкоћа након третмана дечијих тумора. Деца се суочавају са последицама или самог тумора мозга или терапије или, врло често, њихове комбинације.

Нежељени ефекти радиотерапије

Акутни нежељени ефекти се јављају током примене радиотерапије.

- Мучнина, повраћање, главобоља, јављају се код деце као и код одраслих особа, и генерално третирају на сличан начин – адекватном оралном или интравенозном медикаментозном терапијом.
- На кожи зрачног предела се могу јавити осећај топлоте, црвенило, перутање, влажна десквација, као и локализовани губитак косе (алопеција). Неопходно је послушати савете лекара у вези неге коже зрачне регије. Губитак косе је најчешће пролазног карактера.

Субакутни нежељени ефекти се јављају неколико недеља до месеци по спроведеном зрачењу и укључују:

- **Синдром сомноленције** (поспаности) појављује се код најмање 50% деце око 6 недеља након зрачења главе након чега спонтано пролази.

- **Лермитов знак** се састоји од симптома сличних електричном шоку који ирадира низ кичму и дуж екстремитета. Може пратити зрачење горње кичмене мождине.
- У прва 2 месеца након радиотерапије тумора мозга, деца могу имати пролазно погоршање неуролошких симптома и знакова.

Касни (дугорочни) нежељени ефекти се јављају више година по спроведеном лечењу.

- **Неурокогнитивни ефекти** радиотерапије главе су до сада опште познати. Многа преживела деца развију касне последице у виду когнитивне дисфункције, неуропсихолошких и емоционалних поремећаја. Когнитивна оштећења су честа, а неуропсихолошки дефицити утичу на каснији когнитивни развој и усвајање нових вештина. Утицај зрачења на неурокогнитивни исход је комплексан и зависи од више фактора. Неурокогнитивне функције које су најчешће оштећене након радиотерапије су пажња, памћење, учење, што утиче на функционисање и успех у даљем школовању. Важан фактор ризика за појаву и тежину неурокогнитивних дугорочних нежељених ефеката је узраст. Други фактори укључују директан или индиректан утицај тумора, дугогодишњу употребу антиепилептичке терапије, параметре третмана са већим дугорочним нежељеним ефектима код зрачења целог мозга у односу на парцијално зрачење мозга, истовремену употребу неких хемиотерапијских средстава и карактеристике пацијента пре болести као што су интелигенција и квалитет образовања.

- **Оштећење слуха** је најчешћи неуросензитивно оштећење и настаје због зрачења унутрашњег уха током спровођења додатне дозе зрачења на задњу лобањску јаму као и због употребе хемиотерапијског агенса цисплатине. Ослабљен слух може бити једностран или обостран. Након радиотерапијског третмана, неопходно је редовно контролисати слух деце аудиметријски.
- **Хормонални поремећаји** након радиотерапије су чести и манифестују се месецима и годинама након зрачења. Стога, неопходно је редовно праћење ендокрине функције лечене деце. Посебно је значајан ризик од недовољног лучења хормона раста и других хормона хипофизе након зрачења тумора ЦНС-а. Стандардни третман састоји се од терапије хормонске надокнаде.
- Код деце код које се примењује краниоспинална радиотерапија, јавиће се последице у виду **скраћења кичменог стуба** као директан утицај зрачења на раст костију кичме, па самим тим и нешто нижи раст код ове деце.
- **Васкуларне компликације** настају због убрзаног процеса атеросклерозе и васкуларне инсуфицијенције која се јавља на малим и великим крвним судовима мозга. Деца су касније током живота под нешто већим ризиком за јављање цереброваскуларног инсульта (можданог удара) у односу на општу популацију.
- **Секундарни тумори** су тумори који се јављају у зрачном волумену, после одређеног периода након третмана (више година) и друге су патохистолошке форме у односу на примарни малигнитет. Представљају ретку последицу зрачне терапије.

Нежељени ефекти хемиотерапије

Хемиотерапијски агенси такође могу изазвати нежељене ефекте. Они зависе од врсте и дозе лекова, као и трајања лечења. Могући нежељени ефекти могу укључивати:

- Губитак косе (алопеција)
- Ране у устима (мукозитис)
- Губитак апетита
- Мучнину и повраћање
- Дијареју
- Повећану шансу за инфекције (због ниског броја леукоцита)
- Лако стварање модрица или крварење (због ниског броја тромбоцита)
- Умор (због ниског броја еритроцита или других фактора)

Неки од најефикаснијих лекова који се користе против тумора мозга обично имају мање нежељених ефеката од других уобичајених хемиотерапијских средстава, али се они ипак могу јавити.

Већина нежељених ефеката обично нестаје када се третман заврши.

Лекар вашег детета и цео тим ће пажљиво пратити било какву појаву нежељених ефеката и дати лекове за њихово ублажавање. На пример, могу се давати лекови који помажу у спречавању или смањењу мучнине и повраћања.

Неки цитостатици могу имати и друге, мање уобичајене нежељене ефекте, као што су, на пример, оштећење слуха, проблеми са плодношћу, промене у раду бубрега и срца, итд. Након примене ових лекова периодично се контролишу функције органа на којима се потенцијално може јавити оштећење.

ПРОГНОЗА И ПРАЋЕЊЕ

Прогноза у великој мери зависи од типа тумора, проширености болести, величине и локализације тумора, присуства или одсуства метастаза, одговора тумора на терапију, старости и општег здравље детета. Као и код сваке малигне болести, прогноза и дугорочно преживљавање могу се значајно разликовати од појединца до појединца. Брза медицинска интервенција и агресивна терапија су важни за најбољу прогнозу.

Континуирано праћење је од суштинског значаја за дете са дијагнозом тумора мозга. Редовно праћење је неопходно током и након лечења због правовременог откивања рецидива тумора и прогресије болести, као и откривања и управљања нежељеним ефектима лечења. Редовни контролни прегледи деце, који укључују крвну слику, лабораторијске анализе, хормонални статус, адекватне снимке мозга и/или кичмене мождине (ЦТ/МР), изводе се периодично током и након завршеног лечења тумора мозга.

Рехабилитација због ослабљене моторичке способност и мишићне снаге може бити потребна током дужег временског периода. Логопеди, физикални и радни терапеути могу бити укључени у неки облик рехабилитације. Физичка, радна и говорна терапија могу помоћи у побољшању снаге, функције и брзине опоравка деце после лечења тумора мозга.

Мултидисциплинарни тим Клинике за неурохирургију, Универзитетског клиничког центра Србије и Института за онкологију и радиологију Србије су увек на располагању за све недоумице и питања која се могу јавити током и након третмана тумора мозга вашег детета.

Брошура је припремљена у склопу пројекта Института за онкологију и радиологију Србије **„Знањем против рака“** под покровитељством Министарства здравља Републике Србије, програм 1802 „Превенција и контрола водећих хроничних незаразних обољења“ пројекат 0002 – Подршка активностима здравствених установа у области онколошке здравствене заштите“ у 2021. години.