

Meduloblastom: nejčastější zhoubný nádor mozku u dětí

Karel Zitterbart¹, Zdeněk Pavelka¹, Jana Zitterbartová²

¹Klinika dětské onkologie, LF MU a FN Brno

²Klinika radiační onkologie, LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

Meduloblastom je embryonální neuroektodermální nádor mozečku, je nejčastějším maligním nádorem centrálního nervového systému v dětském věku. Ročně onemocní meduloblastomem v České republice přibližně 10 až 12 dětí. Současná léčba kombinuje chirurgickou resekci, radioterapii a chemoterapii. Významný pokrok v léčebných výsledcích byl dosažen zlepšením neurochirurgických technik, optimalizací dávek radioterapie a zavedením kombinované adjuvantní chemoterapie. Intenzita léčby se odvíjí od věku dítěte, rozsahu chirurgické resekce a přítomnosti metastáz. Současná léčebná schémata dosahují 5letého bezpříznakového přežití v 70–81 % u pacientů standardního rizika a 30–70 % u pacientů vysokého rizika. Porozumění nádorové biologii meduloblastomu umožní definovat terče pro cílenou biologickou léčbu i blíže určit riziko konkrétního onemocnění. Stálou výzvou zůstává minimalizace pozdní toxicity léčby.

Klíčová slova: meduloblastom, děti, prognóza, radioterapie, chemoterapie.

Medulloblastoma: the most common malignant brain tumor in children

Medulloblastoma, an embryonal neuroectodermal tumor of the cerebellum, is the most common form of malignant brain tumor of childhood. 10–12 new cases occur in the Czech Republic each year. Current treatment, which combines modern techniques of neurosurgical resection and radiotherapy, and adjuvant chemotherapy, has improved survival substantially. The intensity of multimodal therapy is based on clinical criteria of age, metastatic disease and the extent of surgical resection. Nevertheless, 19–30 % of average risk and 30–70 % of high risk patients experience relapses within 5 years from initial presentation. Identification of biological prognostic markers and cellular targets will result in risk-adapted treatment, which is crucial for improving cure rates and reducing long-term sequelae.

Key words: medulloblastoma, children, prognosis, radiotherapy, chemotherapy.

Onkologie 2010; 4(4): 256–259

Úvod

Meduloblastom (MB) je nejčastější zhoubný nádor mozku v dětském věku, tvoří přibližně 15–20 % všech primárních nádorů centrální nervové soustavy (CNS) a 40 % nádorů zadní jámy lební ve věkové skupině 0–19 let. S mírnou převahou se vyskytuje častěji u chlapců (1,2–2,0:1), incidence je 0,2–0,6 onemocnění na 100 000 dětí. Ročně tak onemocní MB v České republice přibližně 10–12 dětí. Medián věku při diagnóze je 9 let (0–88 let), s dvěma věkovými vrcholy mezi 2.–4. a 6.–8. rokem (1, 2). Pouze čtvrtina pacientů je v době diagnózy starší 10 let. U dospělých představuje MB asi 3 % primárních nádorů CNS, incidence s věkem klesá a čtyři pětiny případů u dospělých jsou diagnostikovány do 40 let věku (3). Některé genetické syndromy podmíněné germinální mutací dále uvedených genů jsou asociovány s možným výskytem MB a odpovídají za 1–2 % všech případů. Jedná se o **Gorlinův syndrom** (gen *PTCH*), **Turcotův syndrom** (gen *APC* či *mismatch repair* geny *MLH1* a *PMS2*) a **Li-Fraumeniho syndrom** (gen *TP53*).

Histopatologická klasifikace

V roce 2007 byla vydána 4. revidovaná klasifikace nádorů CNS Světové zdravotnické organi-

zace (4). **Skupina embryonálních nádorů CNS (EN CNS) je nově rozčleněna** (tabulka 1). MB vychází z tkáně mozečku a tvoří 70–80 % případů EN CNS. Primitivní neuroektodermální nádor (PNET) lokalizovaný supratentoriálně či v míše odpovídá za 10–20 % a atypický teratoid/rhabdoidní nádor (AT/RT) za 1–2 % všech EN CNS. Nově jsou definovány varianty anaplastický MB a MB s extenzivní nodularitou, což zdůrazňujeme proto, že toto vymezení s sebou nese i prognostický význam. Naopak, melanocytický MB a medulomyoblastom nejsou nadále považovány za samostatné

histologické podtypy, nýbrž za MB se specificky vyjádřenou diferenciací.

Lze očekávat, že výzkum umožní dále charakterizovat jednotlivé entity na úrovni genomu a proteomu. Příkladem je AT/RT, u něhož v 70 % případů nalézáme mutaci či delecii genu *hSNF5/IN11* (22q11.2), resp. v dalších 20–25 % případů epigenetickou ztrátu jeho funkce (5).

Klinická prezentace

MB je vysoce agresivní onemocnění s tendencí k metastazování. **Nádorové buňky**

Tabulka 1. Embryonální nádory CNS (Světová zdravotnická organizace, 2007)

Embryonální nádory CNS		Morfologický kód (ICD-O)
Meduloblastom	Meduloblastom, klasický	9470/3
	Desmoplastický/nodulární meduloblastom	9471/3
	Meduloblastom s extenzivní nodularitou	9471/3
	Anaplastický meduloblastom	9474/3
	Velkobuněčný meduloblastom	9474/3
Primitivní neuroektodermální nádor CNS	Primitivní neuroektodermální nádor CNS (supratentoriální, míšní)	9473/3
	Neuroblastom CNS	9500/3
	Ganglioneuroblastom CNS	9490/3
	Medulloepitheliom	9501/3
	Ependymoblastom	9392/3

v likvoru či leptomeningeální diseminaci nalézáme v době diagnózy u 15–43 % dětí (6). Metastázy se velmi řídkce vyskytují i mimo CNS, nejčastěji ve skeletu, kostní dřeni, mízních uzlinách, játrech a plicích, zpravidla však až v závěrečné fázi progredujícího či relabujícího onemocnění. Nádor obvykle vychází z vermis mozečku a vrůstá do 4. mozkové komory. MB lokalizovaný v mozečkové hemisféře je v pediatrické populaci méně obvyklý, u dospělých však tvoří až 50 % případů. Nádor se může vtláčovat do foramina Magendi a Luschkae a lokálně prorůstat do přilehlých struktur (střední mozek, mozkový kmen, krční mícha). Laterální tumory se propagují obvykle do mostomozečkového koutu.

Klinickou prezentací je **postižení mozečkových funkcí** (ataxie, dysmetrie, porucha koordinace pohybů) a **syndrom intrakraniální hypertenze** (ICH; bolest hlavy, zvracení, poruchy zraku). Časté jsou parézy hlavových nervů, především okohybných, a není vyloučen ani sekundární epileptický paroxysmus. Bližší popis jednotlivých neurologických symptomů a syndromů přesahuje rámec tohoto sdělení. Plně vyjádřený syndrom ICH je u dětí spíše příznakem pozdním, odpovídá náhlé dekompenzaci, které předchází různě dlouhá fáze projevů nespecifických. V kojeneckém a batolecím věku vidíme dráždivost, obtíže s krmením a neprospívání, zvracení a zaostávání psychomotorického vývoje, spolu s makrocefalií. **Měření obvodu hlavy a její porovnání s normálními hodnotami je proto důležitou součástí preventivních prohlídek praktického lékaře pro děti a dorost. Při zjištění makrocefalie by mělo být vždy aktivně pátráno po její příčině.**

Diagnostika

Každý abnormní neurologický či oftalmologický nález, který by mohl být podmíněn nádorem mozku, musí být indikací ke strukturálnímu vyšetření. V kojeneckém věku podá orientační informaci o morfologii intrakraniálních struktur ultrazvukové vyšetření provedené přes neuzavřenou velkou fontanelu. Počítačová tomografie (CT) s intravenózním kontrastem umožňuje stanovit diagnózu nádorové expanze u většiny případů, malé procento nádorů však nemusí být při CT vyšetření odhaleno, zejména se jedná o ložiska v oblasti mozkového kmene nebo zadní jámy lební. Magnetická rezonance (MR) je metodou nezátěžující ionizujícím zářením, s dobrou schopností odlišit patologickou tkáň. K diferenciální diagnostice lézí nejasné povahy mohou přispět moderní MR techniky „difuze“ (DWI), „perfuze“ (PWI) a MR-

spektroskopie (MRS). Provedení **MR páteřního kanálu** k vyloučení diseminace v kraniospinální ose je při stagingu MB nezbytné, ideálně ještě před resekčním neurochirurgickým výkonem. **Po resekci musí bezprostředně následovat, nejpozději však do 72 hodin, kontrolní MR mozku,** která objektivizuje radikality resekce a popisuje velikost případného rezidua. Pozdější MR vyšetření neumožní bezpečně odlišit reziduum od pooperačních změn. **Lumbální punkce (LP)** s cytologickým vyšetřením mozkomíšního moku je nezbytná k vyloučení přítomnosti nádorových buněk v likvoru. LP by měla být provedena předoperačně nebo ne dříve než za 14 dnů od operace, aby byla vyloučena možnost falešně pozitivního výsledku. Vyšetření likvoru z ventrikulárního přístupu (peroperační odběr, odběr likvoru získaného ze zevní komorové drenáže či z kapsle ventrikulo-peritoneálního shuntu) nemá pro rozhodnutí o intenzitě budoucí léčby dostatečnou výpovědní hodnotu.

Rozsah nemoci při diagnóze je většinou hodnocen dle **Changovy klasifikace** nádorů zadní jámy lební, pocházející z roku 1969 a nyní užívaný v pozměněné podobě (tabulka 2). Jde o popisný systém, který, vyjma charakterizace metastatického rozsevu, nereflektuje žádný z prognostických ukazatelů. **Standardem je podrobné vstupní neurologické a oční vyšetření a také vyšetření endokrinologické, foniatrické a psychologické.** Tyto informace umožní v budoucnu včas reagovat na akutní i pozdní toxicitu samotné léčby.

Tabulka 2. Changova klasifikace nádorů zadní jámy lební

Stadium	Popis
T1	Nádor o průměru menším než 3 cm lokalizovaný ve střední čáře vermis mozečku, na spodině IV. komory a méně často vycházející z mozečkové hemisféry
T2	Nádor o průměru 3 a více cm, s prorůstáním do jedné přilehlé anatomické struktury nebo částečně vyplňující IV. komoru
T3a	Nádor dále prorůstá 2 přilehlé anatomické struktury nebo kompletně vyplňuje IV. komoru, s další extenzí do Sylviova akveduktu, foramen Magendie, nebo foramen Luschk a produkuje zřetelný vnitřní hydrocefalus
T3b	Nádor vyrůstá ze spodiny IV. komory nebo z mozkového kmene a vyplňuje IV. komoru
T4	Nádor se dále šíří skrze Sylviov akveduktus do III. komory nebo středního mozku, nebo se nádor šíří do horní krční míchy
M0	Metastázy nejsou přítomny
M1	Přítomny mikroskopicky patrné nádorové buňky v mozkomíšním moku
M2	Přítomny makroskopické metastázy v subarachnoidálním prostoru mozečku, mozku nebo ve třetí komoře a postranních komorách
M3a	Přítomny makroskopické metastázy v subarachnoidálním prostoru míchy bez přítomnosti metastáz intrakraniálně
M3b	Přítomny makroskopické metastázy v subarachnoidálním prostoru míchy a současně přítomny metastázy intrakraniálně
M4	Přítomny metastázy mimo CNS

Stratifikace pacientů

Léčebné výsledky dětí s MB se liší v závislosti na věku, rozsahu chirurgické resekce a přítomnosti metastáz. Pacienty s MB řadíme do **prognosticky odlišných skupin standardního a vysokého rizika** (standard risk, SR; high risk, HR).

Studie CCG-921 severoamerické Children’s Cancer Group prokázala, že **metastatická diseminace i rozsah resekce u pacientů s lokalizovanou chorobou má prognostický význam** (7), což potvrdily i následné studie. Prognostický význam rozsahu resekce tak již není předmětem debat a reziduum nad 1,5 cm² u pacientů s lokalizovaným (M0) MB je faktorem vylučujícím zařazení pacienta do skupiny standardního rizika v současných léčebných protokolech severoamerické Children’s Oncology Group (COG), stejně jako ve studiích SIOP. **Pacient standardního rizika je dítě starší tří let, bez metastáz, bez rezidua tumoru nebo s reziduem o velikosti menším než 1,5 cm² na pooperačním MR.** Pacient nesplňující tato kritéria spadá do prognosticky nepříznivé skupiny vysokého rizika.

Zhodnocení rozsahu a stupně anaplázie představuje rovněž nově definovaný prognostický marker (8). **Difuzní těžká anaplázie** je v současné době ve studiích skupin COG i SIOP považována za **znak nesoucí vyšší riziko relapsu**, což má i příslušný terapeutický dopad. Jako příklad lze uvést, že dítě s lokalizovaným MB s difuzní těžkou anaplázií nesmí být zařazeno do studie pro MB standardního rizika COG ACNS0331. Naopak, dítě je považováno za pacienta vysokého rizika a je kandidátem po-

dání neredukované dávky radioterapie 36,0 Gy na kraniospinální osu (CSI) v rámci studie COG ACNS0332 (cíle obou studií viz níže) (9).

Meduloblastom standardního rizika

Léčebným přístupem pro MB standardního rizika je **primární operace** (cytoreduktivní výkon) následovaná adjuvantní radioterapií (profylaktické **ozáření kraniospinální osy v redukováné dávce 23,4 Gy** a boost na zadní jámu lební do celkové dávky 54,0–55,8 Gy) a dále opakované podání cyklů **adjuvantní chemoterapie** (kombinace alkylancia a platinového derivátu). Tento postup vyplývá z výsledků historických studií. Na počátku 90. let minulého století byl úspěšně ověřen v pilotní studii CCG-9892 léčebný postup s dávkou CSI 23,4 Gy, s cíleným ozářením zadní jámy lební do 55,8 Gy a následnou adjuvantní chemoterapií ve složení VCR/CCNU/CCNU (3letý PFS 86 %, 5letý PFS 79 %) (10). Navazující randomizovaná studie CCG A9961 zahrnovala rovněž radioterapii s redukovanou dávkou na kraniospinální osu 23,4 Gy, v adjuvantní chemoterapii byl srovnáván režim VCR/cDDP/CCNU s režimem VCR/CPM/CCNU. Dosažený 5letý EFS 81 %, resp. 5letý OS 86 % ukazují, že **u pacientů standardního rizika může být dávka na kraniospinální osu bezpečně redukována, následuje-li poté adekvátní režim adjuvantní chemoterapie** (11).

Obava z pozdních následků radioterapie, zvláště u dětí pod 8 let, vedla k formulaci designu běžící studie COG ACNS0331, kde je randomizováno jednak profylaktické kraniospinální ozáření 23,4 Gy vs. 18,0 Gy, jednak technika ozáření zadní jámy (ZJ) (celá ZJ vs. cílený boost zahrnující lůžko tumoru); adjuvantní chemoterapie střídá v této studii cykly VCR/cDDP/CCNU a VCR/CPM. Výsledků je třeba vyčkat.

Zřetelným trendem, který se odrazí již v blízké budoucnosti v nové generaci protokolů, bude přesnější definice rizika onemocnění na základě kombinace klinických a molekulárně-genetických ukazatelů. MB je z pohledu **nádorové biologie** heterogenní onemocnění. Jako prognostické markery byly identifikovány delece 17p a izochromozom 17q, amplifikace genů *MYCC* a *MYCN*, zvýšená exprese mRNA *MYCC*, snížená exprese mRNA *TRKC* a zvýšená exprese survivinu. Naopak, jaderná pozitivita β -catenin u imunohistochemickém barvení (aktivace dráhy Wnt/ β -catenin) je znakem příznivé prognózy. **Užití biologických kritérií v nastupující generaci léčebných protokolů** skupiny SIOP-E pro MB standardního rizika je nyní široce diskutováno (12).

Meduloblastom vysokého rizika

Většina současných protokolů pro MB vysokého rizika je založena na následujícím řazení léčebných modalit: resekce primárního tumoru, adjuvantní radioterapie (**CSI 36,0 Gy**), zpravidla s **konkomitantní radiosenzitizující chemoterapií**, a poté adjuvantní chemoterapie s režimem na bázi cDDP a alkylancii. Příkladem je probíhající studie COG ACNS0332, která zkoumá účinek karboplatiny jako radiosenzitizéru na léčebné výsledky, a také, zda zařazení **diferenčního agens** isotretinoinu (13-*cis* retinová kyselina, Roaccutane®) do léčebného schématu rovněž přinese benefit. Další pracoviště zařazují souběžně s radioterapií **metronomicky dávkovaný temozolomid** (13).

Jiné institucionální nebo kooperativní studie ověřují efektivitu chemoterapie s vysokou dávkovou intenzitou, včetně **myeloablativní chemoterapie s podporou autologními progenitory krvetvorby** (APBSC). Velmi dobré výsledky tohoto přístupu dokumentuje studie **St. Jude Medulloblastoma-96** ze St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA. V této studii bylo zařazeno 48 dětí vysokého rizika, léčebné schéma bylo následující: krátká pooperační chemoterapie s topotecanem (tzv. „window“, bylo podáno 65 % pacientů) separace APBSC, radioterapie s dávkou CSI 36,0 Gy (M1) či 39,6 Gy (M2–3) a boostem na lůžko tumoru do 55,8 Gy, poté 4 cykly submyeloablativní chemoterapie (VCR/CPM/cDDP) s podporou APBSC. Pacienti nebyli zatíženi neadekvátní krátkodobou toxicitou léčby (žádné toxické úmrtí, 92 % pacientů dokončilo všechny plánované cykly). Publikované výsledky jsou povzbudivé: 5letý EFS 70 % pro celou HR skupinu, z toho 5letý EFS 66 % pro M+ a 63 % pro M2–3 pacienty. I přes uspokojivou kontrolu nemoci a nízkou akutní toxicitu však přetrvávají obavy z možnosti výskytu pozdní toxicity v případě vysokých dávek radioterapie u M2–3 stadia (14).

Další možností intenzifikace léčby je **hyperfrakcionovaná akceleroaná radioterapie (HART)**. K využívání akceleroaných frakcionálních režimů vedou charakteristické biologické vlastnosti MB, především krátký poločas dělení buněk, tzv. *doubling time*. Optimální se proto jeví časné zahájení radioterapie, nejlépe do čtyř týdnů od operace. HART zkracuje celkovou délku radioterapie, s cílem snížit počet klonogenních buněk MB, které podléhají v průběhu léčby reopulaci. Díky HART je dodána vyšší efektivní ložisková dávka, s předpokladem účinnější lokální kontroly onemocnění, bez rizika navýšení její pozdní toxicity (15).

Obrázek 1. Fixace polohy maskou u dítěte podstupujícího radioterapii (fotografie z archivu autorky)



Italská skupina (Milan HART study) vytvořila pro metastatický MB protokol využívající HART po předchozí aplikaci dvouměsíční sekvenční indukční chemoterapie (MXT, VP-16, CPM, CBDCA). U pacientů s perzistujícím onemocněním před HART následovala po radioterapii konsolidace dvěma cykly myeloablativní chemoterapie s podporou APBSC (thiotepa v kumulativní dávce 900 mg/m² v jednom cyklu). U dětí v kompletní remisi před HART byla po radioterapii aplikována konvenční chemoterapie (VCR/CCNU). HART byla navržena ve schématu 1,3 Gy 2krát denně pro CSI, resp. 1,5 Gy 2krát denně pro boost. U dětí mladších 10 let, v kompletní remisi po indukční chemoterapii, byla podaná dávka CSI 31,2 Gy a boost na ZJ 59,7 Gy, v ostatních případech bylo aplikováno 39,0 Gy CSI, resp. 60,0 Gy boost. Pro reziduální lokální nález v ZJ či metastatická ložiska bylo zvažováno doboostování dávkou 9,0 Gy (1,5 Gy 2krát denně). Publikované výsledky ukazují, že podání HART a myeloablativní chemoterapie je u vysoce rizikových pacientů s MB možné a není zatíženo neadekvátní toxicitou. Údaje o přežití jsou velice slibné, bylo dosaženo 5letého EFS, PFS a OS 70 %, 72 %, resp. 73 % (16).

Jinou možnost posílení terapeutického potenciálu cytostatik představuje jejich intratékální podání, např. **intraventrikulární aplikace MTX** ve studiích německé kooperativní skupiny.

Meduloblastom u dětí pod 3 roky věku

Děti mladší tří let jsou považovány za pacienty vysokého rizika. Vysvětlením může být odlišná nádorová biologie a asociace se známými rizikovými faktory: malé děti mají častěji větší reziduální nádor po operaci a metastatickou chorobu. Nezralost CNS limituje dávku radioterapie nebo její užití vůbec (17). Jsou podávána různá léčebná schémata chemoterapie, s cílem vyhnout se radioterapii či oddálit její aplikaci. Výsledky léčebných protokolů nelze považovat za uspokojivé, celkové přežití v 5 letech od diagnózy se zpravidla

pohybuje mezi 25–45 %. Slibné se jeví především užití opakovaných cyklů vysocedávkované chemoterapie (režim s thiotepou a karboplatinou, například v probíhající studii COG ACNS0334) jako konsolidace po indukční polychemoterapii. **Klinické prognostické faktory zahrnují radikální resekce, metastatickou nemoc a odpověď na indukční léčbu. Desmoplastický podtyp MB byl potvrzen jako nezávislý biologický prediktor příznivějšího průběhu onemocnění u dětí mladších tří let** (17). Rutkowski et al. prokázal v souboru 43 dětí s MB mladších tří let, že riziko relapsu nebo úmrtí je statisticky významně redukováno u pacientů s desmoplazií oproti těm s klasickým MB (hazard ratio 0,07; 95 % CI 0,02–0,29).

Užití účinků radioterapie v kurativních dávkách přichází v této věkové kategorii v úvahu především v době relabujícího či progredujícího onemocnění (tzv. *salvage radiotherapy*). Toto rozhodnutí je ovšem zatíženo vysokým rizikem pozdní toxicity s různou úrovní postižení neurokognitivních funkcí.

Léčba relapsu

Současná léčebná schémata dosahují 5letého EFS 70–81 % u pacientů standardního rizika a 30–70 % u pacientů vysokého rizika, k recidivě tudíž dochází u 30–45 % všech pacientů s MB. Recidiva může být klasifikována jako lokální, vzdálená či kombinovaná. Vzácný, ale ne vyloučený, je relaps mimo CNS. **Léčebné možnosti jsou značně omezené, 5leté celkové přežití je méně než 10 %.** U dětí primárně léčených radioterapií a konvenční chemoterapií je možno, zpravidla pouze s přechodným úspěchem, použít postup založený na **myeloablativní chemoterapii**. Z tohoto přístupu profituje pravděpodobně pouze malá podskupina pacientů s izolovaným relapsem, ověřenou chemosenzitivitou a bez makrosko-

pické choroby v době konsolidace myeloablativní chemoterapií. Problémem zůstává rovněž poměrně vysoká mortalita vysocedávkované chemoterapie u silně předléčených dětí. **Role radioterapie v léčbě relapsu je nevelká,** limitem je předchozí velkoobjemové ozáření (CSI) a tolerance rizikových orgánů (18). Reiradiace kraniospinální osy je možná pouze u dětí s meduloblastomy standardního rizika, které obdržely dávku 23,4 Gy. U lokálního relapsu lze ve vybraných případech zvažovat využití moderních technik stereotaktické radiochirurgie či stereotaktické radioterapie. Navzdory počáteční objektivní odpovědi dochází zpravidla u většiny případů k další rekurenci/progresi a dlouhodobé výsledky jsou tristní (19). Proto jsou pacienti s relapsem po intenzivní kombinované terapii kandidáty nových léčebných přístupů, jedním ze slibných může být užití **perorální metronomické chemoterapie a diferenciací léčby** (20).

Literatura

1. Bouffet E. Embryonal tumours of the central nervous system. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1112–1120.
2. Stiller CA, Nectoux J. International incidence of childhood brain and spinal tumours. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 458–464.
3. Herrlinger U, Steinbrecher A, Rieger J, et al. Adult medulloblastoma: prognostic factors and response to therapy at diagnosis and at relapse. *J Neurol* 2005; 252: 291–299.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97–109.
5. Reddy AT. Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system. *J Neurooncol* 2005; 75: 309–313.
6. MacDonald TJ, Rood BR, Santi MR, et al. Advances in the diagnosis, molecular genetics, and treatment of pediatric embryonal CNS tumors. *Oncologist* 2003; 8: 174–186.
7. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 832–845.
8. Eberhart CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, et al. Histopathologic grading of medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 2002; 94: 552–560.

9. <http://www.childrensoncologygroup.org/>

10. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2127–2136.
11. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4202–4208.
12. Pizer BL, Clifford SC. The potential impact of tumour biology on improved clinical practice for medulloblastoma: progress towards biologically driven clinical trials. *Br J Neurosurg* 2009; 23: 364–375.
13. Sterba J, Pavelka Z, Slampa P. Concomitant radiotherapy and metronomic temozolomide in pediatric high-risk brain tumors. *Neoplasma* 2002; 49: 117–120.
14. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 813–820.
15. Feltl D, Cvek J. Klinická radiobiologie. 1. vydání. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008.
16. Gandola L, Massimino M, Cefalo G, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 566–571.
17. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005; 352: 978–986.
18. Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE. *Pediatric Radiation Oncology*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
19. Massimino M, Gandola L, Spreafico F, et al. No salvage using high-dose chemotherapy plus/minus reirradiation for relapsing previously irradiated medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1358–1363.
20. Sterba J, Valík D, Mudry P, et al. Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children: single-center pilot study. *Onkologie* 2006; 29: 308–313.

MUDr. Karel Zitterbart

Klinika dětské onkologie LF MU a FN
Černopolní 9, 613 00 Brno
kzitter@med.muni.cz