

Neuroblastómy detského veku

MUDr. Igor Jenčo

Oddelenie detskej onkológie a hematológie DFN Košice

Neuroblastóm predstavuje najčastejšie sa vyskytujúci extrakraniálny solídny nádor detského veku. Spoločne s ganglioneuroblastómom a ganglioneurómom patria do skupiny neuroblastových nádorov, ktorých pôvod sa odvádza od nezrelých buniek sympatického nervového systému. Zatiaľ čo ganglioneuroblastóm sa vyznačuje vysokým stupňom diferenciácie a považuje sa za benígny tumor, malígne varianty majú veľmi variabilný spôsob správania. Na jednej strane sú pozorované dokonca spontánne remisie u mladých dojčiat i v prípade metastatického ochorenia a relatívne dobrú prognózu majú i pacienti s lokalizovaným ochorením. Na strane druhej sa však v praxi najčastejšie stretávame s diseminovaným metastatickým neuroblastómom. Takíto pacienti tvoria viac ako polovicu všetkých prípadov. Napriek multimodálnej terapii je ich prognóza málo priaznivá a v detskej onkológii patria medzi zle liečiteľné nádory. Pohľad na aktuálne diagnostické a terapeutické možnosti pri neuroblastómoch v súčasnej detskej onkológii prináša nasledujúci prehľadový článok.

Kľúčové slová: neuroblastóm, deti, diagnostika, terapia, transplantácia.

Neuroblastoma in children

Neuroblastoma is the most frequent extracranial solid tumour of childhood. Together with ganglioneuroblastoma and ganglioneuroma belong to the group of neuroblastic tumours, which origin are derived from immature cells of sympathetic nervous system. While ganglioneuroblastoma is characterized by high degree of differentiation and is considered as benign tumour, the malignant variant have very variable behaviour. On one side there are observed spontaneous remissions in infants also in case of metastatic disease and relatively good prognosis have patients with localized disease too. On the other side in practice we meet the most often with disseminated metastatic neuroblastomas. These patients comprise more than half of all cases. Despite multimodal treatment their prognosis is unfavourable and in pediatric oncology they belong to the bad curable tumours. The over view of diagnostic and therapeutic possibilities in current pediatric oncology is bringing next survey artical.

Key words: neuroblastoma, children, diagnostic, therapy, transplantation.

Etiológia a epidemiológia

Etiológia neuroblastómu nie je jasná. Predtým podozrievané vonkajšie činitele nezohrávajú podľa dnes známych poznatkov žiadnu úlohu. Ide pritom o embryonálne nádory s prenatalnou determináciou. Takzvané neuroblastoma in situ – malé ostrovčeky neuroblastómových buniek – sa prekvapivo často našli u dojčiat, ktoré exitovali z iných príčin (SIDS, infekcie a iné). Z nekroptických materiálov u detí do 3 mesiacov veku sa zistila incidencia neuroblastómových štruktúr 1:259, čo je asi 400-násobne viac, ako je popisovaná klinická incidencia (1). Práve takéto nálezy predstavovali prvé dôkazy o fenoméne spomínanej spontánnej remisie.

Tieto poznatky a snaha zlepšiť liečebné výsledky viedli v sedemdesiatych rokoch minulého storočia v Japonsku a neskôr aj v iných krajinách k zavedeniu skríningu na neuroblastóm u dojčiat. Sledovala sa hladina kyseliny vanilmandľovej (VMA) v moči, čo je metabolit produkovaný bunkami neuroblastómu. Výsledky ukázali výrazne vyššie percento zistených neuroblastómov, avšak u pacientov nedošlo k zlepšeniu prežívania a nezabránilo sa ani výskytu diseminovaných foriem. Pomer „cost – benefit“ sa neukázal ako dostatočný, preto sa táto metóda detekcie neodporúča. Napriek

tomu skrínigové metódy prispeli k získaniu nových poznatkov o samotnom ochorení. Pri dnešných možnostiach kvalitného ultrazvukového vyšetrenia sa však nezriedka diagnostikuje suparenálna nádorová masa s podozrením na neuroblastóm v prenatalnom, respektíve včasnom postnatalnom období.

Incidencia neuroblastómu sa v Európe, Severnej Amerike a Austrálii v literatúre udáva medzi 7 – 10 % všetkých malígnych ochorení u detí. Popisuje sa incidencia 1,1 prípadu na 100 000 detí vo veku do 15 rokov. O niečo nižší výskyt je referovaný v Indii, Číne a Južnej Amerike. Mierne vyšší je výskyt u chlapcov (1,3:1). Vzhľadom na to, že ide o embryonálny tumor, najčastejšie sa vyskytuje u dojčiat a batoliat, pričom priemerný vek v čase diagnózy je asi 2 roky. U dojčiat popisuje literatúra incidencia až 59 prípadov na milión detí. Do veku 1 roka sa diagnostikuje asi 40 %, do veku 6 rokov asi 90 % všetkých prípadov (2). Iba minimum neuroblastómov pripadá na adolescentný, respektíve dospelý vek (1,3 %), pričom ich prognóza je spravidla veľmi zlá.

Familiárny výskyt je zriedkavý. V súbore 2 500 pacientov Nemeckej spoločnosti pre detskú onkológiu a hematológiu (GPOH) sa našlo 7 rodín s 15 prípadmi (3).

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(4): 249–252

Klinický obraz a typické symptómy

Približne polovica primárnych nádorov vzniká v suparenálnej oblasti. 25 – 30 % nachádzame v paravertebrálnej oblasti retroperitonea a 15 – 20 % v cervikálnej alebo torakálnej oblasti. Napriek senzitívnym diagnostickým metódam sa asi u 2 % pacientov nepodarí primárny tumor lokalizovať. Metastázy sa najčastejšie vyskytujú v kostnej dreni (80 – 90 %), kostiach (50 – 70 %) a aj v lokoregionálnych lymfatických uzlinách. Intrakraniálne postihnutie má asi 5 % pacientov a rovnako zriedkavé je aj postihnutie pľúc (4).

U dojčiat sa niekedy pozoruje okrem primárneho nádoru diseminácia do kože, pečene (Pepperov syndróm) a/alebo kostnej drene. Obraz kožného postihnutia sa niekedy označuje aj ako „blueberry muffin syndróm“ podľa nálezu početných podkožných lézií podobných čučoriedkam.

V praxi sa pri určení stagingu od polovice 90. rokov minulého storočia najčastejšie používalo rozdelenie podľa INSS (International Neuroblastoma Study System). Nádor bol charakterizovaný stupňom chirurgickej resekcii, rozsahom v zmysle lokálnej pokročilosti a prípadného metastatického postihnutia (INSS 1-4). Osobitne bola vyčlenená skupina pacientov do veku 1 roku života s metastatickým postihnutím kože, kostí a kostnej drene v rozsahu maximálne 10 % buniek (INSS 4S).

V súčasnosti sa viac aplikuje takzvaný International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRG) (5), ktorý je založený na rozsahu tumoru, prítomnosti metastáz a takzvaných rizikových faktoroch na základe zobrazovacích vyšetrení (image defined risk factors, IDRF), spravidla CT /MRI a mIBG. Tieto faktory charakterizujú rast tumoru proti vitálne dôležitým štruktúram a cievam. INRG umožňuje predpovedať odstrániteľnosť nádoru chirurgickou cestou. Podľa stagingového systému INRG rozlišujeme štyri štádiá neuroblastómu:

L1: Lokalizovaný nádor bez vrastania do vitálnych štruktúr, ktoré sú definované v zozname IDRF. Nádor je lokalizovaný do jedného kompartmentu – napríklad krk, hrudník alebo retroperitoneum

L2: Lokoregionálny nádor s prítomnosťou jedného alebo viacerých IDRF

M: Nádor s prítomnosťou vzdialených metastáz, okrem štádia Ms

Ms: Metastatický nádor u detí do veku 18 mesiacov s metastázami do kože, pečene a/alebo do kostnej drene

V zásade možno povedať, že INSS štádium 1 zodpovedá zaradeniu do INRG L1, INSS 2 a 3 do INRG L2, INSS 4 do štádia INRG M a INSS 4S do štádia Ms. Väčšina medzinárodných štúdií využíva dnes staging INRG, ktorý umožňuje presnejšie porovnanie výsledkov liečby podľa rozličných protokolov.

Iniciálne symptómy sú dané lokalizáciou primárneho nádoru, prípadne metastáz. Nádory v oblasti sympatikového kmeňa majú tendenciu prerastať intraspínálne cez neuroforamina, čo sa označuje ako „tumor v tvare presýpacích hodín“ s neskorším rozvojom paraparézy až paraplégie. Nádory v cervikálnej alebo v hornej torakálnej oblasti môžu viesť k vzniku Hornerovej triády (ptóza, mióza a enoftalmus) tlakom na ganglion stellatum. Okuliarovitý hematóm – jedno – alebo obojstranný je najčastejšie zapríčinený retrobulbárnou infiltráciou pri diseminovanej forme ochorenia. Najčastejšie sa však nájde hmatný tumor v oblasti brucha, čo je však už znakom pokročilého ochorenia pri objavení sa uvedených celkových symptómov. Nádor, vyrastajúci pôvodne zo suparenálnej oblasti retroperitonea môže byť dlhšie klinicky nemý a objaví ho rodičia pri stláčaní brúška, respektíve lekár pri palpácii. V prípade rozsiahleho tumoru môže pri tlaku na odvodné močové cesty vzniknúť hydronefróza.

Okrem popisovaných symptómov sa asi u 2 % pacientov manifestuje paraneoplastický syndróm „ataxia – opsomyoklonus“, ktorý je charakteristický typickým neurologickým obrazom myoklonie trupu a končatín, ataxiou a opsomyoklonom (krátko, rýchle a nepravidelné pohyby očí). Keďže práve uvedený syndróm je

Tabuľka. Histopatologické rozdelenie neuroblastómov a ganglioneuroblastómov – Shimada 1999 (7)

International Neuroblastoma Pathology Classification		pôvodné rozdelenie podľa Shimadu	prognostické zadelenie
Neuroblastóm		chudobný na strómu	
priaznivý		priaznivý	priaznivý
< 18 mesiacov	málo diferencovaný alebo diferencovaný s nízkym alebo stredným MKI		
18 mesiacov – 5 rokov	diferencovaný s nízkym MKI		
nepriaznivý		nepriaznivý	nepriaznivý
< 18 mesiacov	b) nediferencovaný tumor c) vysoký MKI		
18 mesiacov – 5 rokov	a) nediferencovaný alebo málo diferencovaný tumor b) stredný alebo vysoký MKI		
≥ 5 rokov	všetky tumory		
ganglioneuroblastóm, zmiešané formy	bohatý na strómu	bohatý na strómu, zmiešaná forma progn. priaznivá	priaznivý
ganglioneuróm vyzrievajúci zrelý	stróma dominantná	dobře diferencovaný (priaznivý) ganglioneuróm	priaznivý
Ganglioneuroblastóm nodulárny	zmiešaný typ bohatý na strómu / dominantná stróma a chudobný na strómu	nodulárny bohatý na strómu (nepriaznivý)	nepriaznivý

bez prítomnosti neuroblastómu veľmi zriedkavý, je potrebné aj pri jeho inkompletnom vyjadrení pátrať práve po uvedenom nádore (6).

Rovnako zriedkavým, avšak takisto charakteristickým je výskyt hnačiek rezistentných na liečbu, ktoré sú zapríčinené nadmernou sekreciou vazointestinálneho polypeptidu (VIP). To platí aj pre výskyt hypertenzie, spôsobenej vazopresoricky pôsobiacimi katecholamínmi.

Všeobecné symptómy, ako je bolesť, zvýšené teploty a strata na hmotnosti sa vyskytujú pri pokročilých nádoroch. Aj napriek tomu, že ide o najčastejší solídny nádor detského veku, pacienti sú dlhší čas sledovaní, prípadne liečení pre bolesti kostí na reumatické ochorenie alebo osteomyelitídu, prípadne sa myslí na hematologické ochorenie pri postupne sa prehľbujúcej anémii a trombocytopenii. Tieto príznaky sú pritom prejavom infiltrácie kostnej drene bunkami neuroblastómu.

Diagnostika

Pri vyslovení podozrenia na neuroblastóm sa zo zobrazovacích metód v prípade retroperitoneálnej lokalizácie často využije ako prvé USG, kde je možné nájsť obraz nehomogénneho tumoru s obrazom centrálnych nekrotických a kalcifikácií. V prípade torakálnej lokalizácie nás na tumor upozorní Rtg nález hrudníka s rozšíreným mediastinálnym tieňom. Následne sa pacient vyšetruje pomocou CT a MRI vyšetrenia, v závislosti od lokalizácie nádoru. V MRI obraze sa na rozdiel od CT charakteristické kalcifikácie nezobrazujú.

Pre diagnostiku i následné sledovanie efektu liečby sa už roky úspešne využíva celotelové rá-

dionuklidové vyšetrenie ¹²³ meta-jódbenzylguanidínovým testom (mIBG). Akumuláciu ¹²³ I vykazuje asi 85 % neuroblastómov. Pred vyšetrením je potrebná medikamentózna blokácia štítnej žľazy. mIBG sa akumuluje v bunkách neuroblastómu a odhalí tak rozsah ochorenia, nedokáže však presne odlišiť postihnutie kostí od postihnutia kostnej drene. Preto sa na detekciu kostného postihnutia využíva scintigrafia pomocou ⁹⁹Tc a rádioram kostí. V prípade mIBG – negatívnych nádorov je možné vyšetriť pacienta pomocou 18-FDG-PET.

Dôležitá je i laboratórna diagnostika. Bunky neuroblastómu totiž produkujú katecholamíny podobne ako chromafinné bunky nadobličiek. U 80 % pacientov nachádzame zvýšené hodnoty katecholamínových metabolitov (kyselina vanilmandľová, kyselina homovanilová a dopamín). Význam má pritom zvýšenie > 3 SD a vyšetrené by mali byť aspoň dva metabolity. Ich sledovanie je okrem diagnostiky podstatné aj v sledovaní u pacienta počas liečby a po nej v úlohe nádorového markera v zmysle ich dynamiky.

V čase diagnózy sú často zvýšené aj LDH (laktátdehydrogenáza) a feritín, ktoré sa považujú za nešpecifické nádorové markery. Vyjadrujú aktivitu nádoru a pacienti so zvýšenými hodnotami majú často horšiu prognózu. Ako nádorový marker sa sleduje aj NSE (neurón špecifická enoláza).

Neoddeliteľnou súčasťou diagnostiky je biopsické vyšetrenie chirurgickou cestou. Dôležité je získať reprezentatívnu vzorku tkaniva, ktoré sa následne vyšetruje histopatologicky, imuno-

histochemicky a takisto geneticky na prítomnosť charakteristických chromozomálnych aberácií s prognostickým významom (n-myc, del 1p, del 11q, gain 17q). Pri tomto chirurgickom zákroku by sa mala súčasne realizovať i trepanobiopsia kostnej drene z 2 – 4 rozličných miest (spravidla crista iliaca anterior/posterior) na detekciu postihnutia kostnej drene pomocou uvedených metód.

Z pohľadu patológie sa tumor klasifikuje v súlade s kritériami „International Neuroblastoma Pathology Classification“ (INPC), ktorá vychádza z takzvanej Shimadovej klasifikácie (tabuľka). Podľa štatistických analýz má Shimadova klasifikácia so zohľadnením „mitosis – karyorrhexis – indexu“ (MKI) a stupňom bunkovej diferenciacie, prítomnosti a rozsahu schwannianskej strómy v kombinácii s vekom pacienta vysokú výpovednú prognostickú hodnotu.

Dôkazom pre diagnózu neuroblastómu je jeho jednoznačné patologické určenie a zároveň zvýšené hodnoty katecholamínov v sére/moči prípadne jednoznačný nález buniek neuroblastómu v kostnej dreni – s nálezom neuroblastómových roziet – a takisto pozitívnym katecholamínovým nálezom v sére/moči.

Neoddeliteľnou súčasťou diagnostiky neuroblastómov je aj už spomínané genetické vyšetrenie tkaniva. Na posudzovanie dignity neuroblastových nádorov sa už od deväťdesiatych rokov minulého storočia využíva amplifikácia onkogénu n-myc. Tento onkogén lokalizovaný na 2p24 bol v detskej onkológii prvý, ktorý sa využil na prospektívnu terapeutickú stratifikáciu pacientov. Jeho amplifikácia je pozorovaná asi pri 20 % neuroblastómoch a často je spojená s deléciou krátkeho ramienka chromozómu 1 (del1p36). Dôležitý je však aj obsah DNA v nádorových bunkách. Je zaujímavé, že spomínané aberácie sa nachádzajú približne v 15 % „near-triploidných“ nádorov avšak až v 56 % diploidných nádorov. Amplifikácia n-myc, del1p36 i samotná diploidia sú spojené s nepriaznivou prognózou. To platí aj o nálezoch del 11q a gain 17q. Naopak, výskyt spontánnej regresie či maturácie sa vyskytujú pri „near – triploidných“ nádoroch. Avšak aj tu sa pozorujú i agresívne typy správania – asi u 15 % pacientov (8). Pozorované bývajú aj ďalšie chromozomálne aberácie s diskutovaným prognostickým významom. Z uvedených dôvodov sú cytogenetické a molekulárno-genetické metodiky vrátane stanovenia takzvaného DNA – indexu esenciálnou súčasťou komplexnej diagnostiky neuroblastómov.

Diferenciálna diagnostika

Klinický obraz a nález zobrazovacích vyšetrení nemusí byť vždy charakteristický. V prípade retroperitoneálnej lokalizácie je potrebné vylúčiť predovšetkým Wilmsov tumor. Napriek známym odlišnostiam v zobrazovacích vyšetreniach a už spomínanej veľmi častej pozitive neuroblastómu na metabolity katecholamínov v laboratórnom náleze to nebýva vždy jednoduché. V každom prípade sa v prípade Wilmsovho nádoru nevyskytuje postihnutie kostnej drene a v prípade metastáz sú postihnuté pľúca (pri neuroblastóme iba veľmi zriedkavo). Diferenciálno-diagnosticky prichádzajú do úvahy ešte hepatoblastóm, rabdomyosarkóm a non-Hodgkinov lymfóm.

V prípade torakálnej lokalizácie prichádza do úvahy diferencovaný ganglioneuróm a teratóm.

Pri kostnom postihnutí a klinickej symptomatológii sa v praxi často uvažuje o osteomyelitíde či inej infekčnej genéze, prípadne o reumatickom či dokonca tuberkulóznom pôvode ťažkosti.

Hnačka rezistentná na liečbu, ako už spomínaný (nie častý) prejav neuroblastómu, sa môže zameniť s prejavmi malabsorpčného syndrómu.

Pozitivitu katecholamínov, hypertenziu a podobný suprenalný výskyt majú i feochromocytómy, ktoré sú však v detskom veku veľmi zriedkavé. Nádor je spravidla malý a akumulácia¹²³I je oveľa intenzívnejšia.

Z pohľadu patológa patrí neuroblastóm do skupiny nádorov z „malých modrých okrúhlych buniek“, kde ho je potrebné odlišiť od Ewingovho sarkómu, rabdomyosarkómu, PNET – pri non-Hodgkinových lymfómoch.

Terapia

Liečba neuroblastómov prebieha v rámci klinických štúdií jednotlivých odborných spoločností (SIOPEN, COG, GPOH). V zásade každá štúdia rozlišuje observačnú skupinu, skupinu štandardného rizika a vysokorizikóvu skupinu. Protokoly jednotlivých odborných spoločností sa síce líšia, avšak na zaraďovanie pacientov využívajú podobné kombinácie známych rizikových faktorov, ako sú vek, klinické štádium a molekulárno-genetická charakteristika nádoru. Spektrum liečebných postupov siaha od výhradne chirurgickej exstirpácie až po multimodálnu liečbu, ktorá zahŕňa indukčnú chemoterapiu, operáciu, megachemoterapiu s podaním autológnych kmeňových krvotvorných buniek, rádioterapiu a diferenciačnú liečbu.

Slovenská republika je členom skupiny SIOPEN a vo všetkých troch centrách sa preto

liečia pacienti podľa liečebných protokolov uvedenej skupiny podľa zaradenia pacientov do rizikovej skupiny.

Výsledky liečby sa líšia v závislosti od veku, klinického štádia a biologického charakteru nádoru. Zatiaľ čo celkové prežítie u pacientov do veku 18 mesiacov pri klinickom štádiu 1 a 2 presahuje 90 %, prognóza u starších detí je horšia a dosahuje v priemere okolo 60 %. Najhoršia je situácia v štádiu 4, kde prežíva iba asi 50 % detí. Najmenej priaznivá prognóza je v podskupine starších detí (nad 18 mesiacov) pri n-myc pozitívnych nádoroch, kde je prežívanie len asi 25 % (9).

Chirurgická liečba

Chirurgické postupy sú vyhradené v zásade pre pacientov s resekabilnými tumormi bez prítomnosti metastáz, t. j. klinického štádia 1 a 2 podľa INSS. Operačný postup by nemal byť spojený s morbiditou dieťaťa, a preto sa resekcia tumoru za cenu napríklad nefrektómie neodporúča.

V prípade štádia 3 a 4 ide o primárne neresekabilné nádory, preto je chirurgický postup zameraný na získanie dostatočne reprezentatívnej vzorky tkaniva na histopatologické a genetické vyšetrenie. Pokus o kompletnú resekciu nádoru („second – look“) prebieha po podaní spravidla 4 – 8 blokov chemoterapie, kedy sa očakáva najväčší záber podanej chemoterapie v zmysle zmenšenia pôvodného nádoru. Snaha o úplnú mikroskopickú alebo makroskopickú (R0/R1) resekciu však nebýva predovšetkým pri nádoroch štádia 4 vždy úspešná, čo súvisí s lokalizáciou tumoru alebo metastáz. Miera lokálnych recidív u detí štádia 4 dosahuje i pri sofistikovaných chirurgických postupoch až 40 %.

V prípade štádia 4S je nutnosť resekcie stále diskutovanou otázkou. Podľa výsledkov štúdie POG nie je štatistický rozdiel v prežívaní detí neuroblastómov štádia 4S s primárnou operáciou a bez nej. Chirurgická intervencia je odporúčaná v nasledujúcich prípadoch (10):

- iníciaľný objem tumoru nad 16 ml pri solídnych léziách a nad 65 ml pri léziách, ktorých objem je aspoň z 25 % cystický
- > 50 % nárast masy tumoru v priebehu sledovania
- patologická exkrécia kyseliny homovanilovej (HVA) či vanilmandľovej (VMA) v moči alebo proporcionálny nárast exkrécie HVA (HVA/VMA > 2)
- pretrvávajúce reziduálnej nádorovej masy > 2 ml po viac ako 90 týždňoch sledovania

Chemoterapia

V klinickej praxi sa preukázala účinnosť viacerých cytostatík, a preto možno považovať chemoterapiu asi za najdôležitejšiu súčasť liečebných postupov. Používajú sa rozličné kombinácie, ktorých súčasťou býva najčastejšie vinkristín, cyklofosfamid, cisplatina, doxorubicín, etopozid a karboplatina.

Problematické je však naďalej dosiahnutie dobrej a trvalej odpovede u pacientov klinického štádia 4. Snahou súčasných protokolov je optimalizácia dávkovej intenzity používaných cytostatík. V protokole HR-NBL1-ESIOP je predpísaná relatívne vysoká dávková intenzita liečby v 10-dňovom intervale pri použitej kombinácii troch rôznych kombinácií cytostatík (skladajúcich sa z vinkristínu, cyklofosfamidu, cisplatiny, karboplatiny a vepezidu). Takúto intenzitu je možné dosahovať za predpokladu podporného podávania G-CSF počas páuz medzi blokmi. Uvedená liečba sa podáva bez ohľadu na hodnoty krvného obrazu a pacienti ju relatívne dobre tolerujú.

U pacientov s nedostatočnou odpoveďou sa podávajú ešte 1 – 2 bloky kombinácie topotekánu s doxorubicínom a vinkristínom.

Vysokodávkovaná chemoterapia a autológna transplantácia kmeňových buniek

Princípom je dávková eskalácia myeloablatívne pôsobiacich cytostatík s cieľom dosiahnuť čo najlepšiu systémovú odpoveď. V protokole HR-NBL1-ESIOP sa používa výhradne u pacientov najvyššieho rizika (spravidla štádium 4 respektíve 2-3 v prípade n-myc pozitivity). V spomínanej štúdií prebiehala randomizácia medzi kombináciami BuMel (busulfan + melifalan) a CEM (karboplatina, etopozid a melfalan). Publikované výsledky favorizujú BuMel pri 3-ročnom EFS 49 % proti 33 % pri CEM a pre lepší profil toxicity (11). V deň 0 sa pacientovi podáva reinfúzia autológnych kmeňových krvotvorných buniek, ktoré sa získavajú od pacienta po ukončení indukčnej chemoterapie. Vzhľadom na relatívne vysoký podiel pacientov s infiltráciou kostnej drene nádorovými bunkami je tu isté riziko kontaminácie transplantátu bunkami neuroblastómu. Z uvedených dôvodov sa v minulosti vykonával takzvaný „purging“ – čistenie štepu pomocou imunomagnetických postupov. Napriek tomu, že sa podarilo dokázať ich efekt v zmysle očistenia transplantátu od nádorových buniek, nepreukázal sa dosiaľ jednoznačný benefit čistenia štepu v zmysle zlepšenia prežívania pacientov. Podľa výsledkov štúdie COG A3973 rozdiel v prežívaní medzi skupinami s čisteným

a nečisteným štepom nebol štatisticky významný, a preto sa podávanie nečistených štepu akceptuje (12).

Rádioterapia

Neuroblastóm sa považuje za rádiosenzitívny tumor, avšak jej nasadenie sa dnes považuje za štandard prakticky iba v prípade nádorov vysokorizikovej skupiny (klinické štádium INSS 4 respektíve 2-3 s n-myc pozitivitou). Keďže spravidla ide o deti nízkeho veku, je potrebné jej starostlivé plánovanie a realizácia. Podľa protokolu HR1-NBL/ESIOP sa ožaruje miesto primárneho tumoru a lokoregionálnych lymfatických uzlín dávkou 21 Gy v prípade, ak po podaní indukčnej chemoterapie, operácii a následnej megachemoterapii perzistuje u pacienta MIBG – pozitivita. Rádioterapia sa aplikuje pred začatím diferenciacnej liečby.

V minulosti sa používala intervenčná rádioterapia i v prípade prítomnosti život ohrožujúcich symptómov štádia 4S, avšak dnes sa dáva prednosť podaniu chemoterapie a chirurgickým postupom. Ožarovanie má svoje miesto i v prípade progredujúcich nádorov ako paliatívna metóda.

Diferenciačná liečba

Je založená na poznatku, že podávanie 13-cis a all-transretinovej kyseliny viedlo k zníženiu proliferácie a k morfologickej diferenciacii neuroblastómových buniek. Preto je dnes súčasťou liečby neuroblastómov vysokorizikovej skupiny. Aplikuje sa počas 12 mesiacov a cieľom je ovplyvnenie minimálnej reziduálnej choroby. Dôležité je sledovanie transamináz u pacienta a vyhýbanie sa expozícii slnečnému svetlu.

Imunoterapia pomocou monoklonálnej protilátky anti-GD2 je stále predmetom klinického skúmania a čaká sa na vyhodnotenie výsledkov prebiehajúcich klinických štúdií.

Relapsy a ich liečba

Prognóza a terapia recidív závisí od iniciálneho štádia tumoru, jeho biologickej charakteristiky a od lokalizácie a rozsahu recidívy. Relatívne dobrú prognózu majú pacienti klinického štádia 1 – 3. Spravidla veľmi zlá je prognóza diseminovaných relapsov u pacientov pôvodného štádia 4, kde prežíva najviac 10 % detí. Štandardná chemoterapia relapsov nie je stanovená a je predmetom viacerých klinických štúdií. V kombináciách sa používa najčastejšie temodal, topotekán a irinotekán a pri dobrej odpovedi na liečbu prichádza do úvahy liečba pomocou MIBG (13). Efekt preukazuje aj podávanie antiangiogénnej liečby (14).

Záver

Napriek pokrokom v posledných desaťročiach, ktoré dokázali zlepšiť diagnostiku a vymedziť rizikové skupiny, patrí neuroblastóm v detskej onkológii medzi ťažšie liečiteľné ochorenia. Zatiaľ čo prognóza detí nízkeho a stredného rizika je dobrá, u vysokorizikovej skupiny sa nedarí dosiahnuť napriek všetkým snahám uspokojujúce prežívanie. V súčasnosti prebieha vo svete niekoľko desiatok klinických štúdií so zameraním sa na nové cytostatiká, biologickú a vakcinačnú liečbu s nádejou zlepšenia liečebných výsledkov u prognosticky najmenej priaznivých skupín.

Literatúra

- Mazánek P, et al. Novinky v diagnostice a léčbě neuroblastomu. *Onkologie (Bratisl.)*. 2008;3(4):257–261.
- Ladenstein R. Neuroblastome. In: Gadner H et al. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Heidelberg, Nemecko: Springer Verlag, 2006. 829–846 p.
- Berthold F, et al. Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979–1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age. *Cancer Letters*. 2003;197:11–17.
- Humpl T. Neuroblastome. In: Gutjahr P: *Krebs bei Kindern und Jugendlichen*. Köln, Nemecko: Deutscher Ärzte-Verlag, 2004. 440–460 p.
- Monclair T, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging system: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol*. 2009;27(2):298–303.
- Rudnick BA, et al. Opsomyoclonus – ataxia syndrome in neuroblastoma: Clinical outcome and antineuronal antibodies – a report from the children’s cancer group study. *Medical Pediatric Oncology*. 2001;36(6):612–622.
- Shimada H, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification. *Cancer*. 1999; (86):364–372.
- Seeger RC, Brodeur GM. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 1985; 313:1111–1116.
- Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack GD: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, USA: Lippincott, 2001. 895–938 p.
- Mazánek P, et al. Perinatální neuroblastom – zkušenosti Kliniky dětské onkologie Brno. XXX. Brněnské onkologické dny a XX. konference pro sestry a laboranty. 2006.
- Ladenstein R, et al. Busulfan – melphalan as a myeloablative therapy (MAT) for high-risk neuroblastoma: Results from the HR – NBL1/SIOPEN trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29 suppl. abstr 2.
- Kreissman SG, et al. Purged versus non-purged peripheral blood stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 999-1008.
- Grupp SA, et al. Neuroblastoma: Issues in transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2012;18:92–100.
- Pasquier E, et al. Moving forward with Metronomic Chemotherapy: Meeting report of the 2nd International Workshop on Metronomic and Anti-Angiogenic Chemotherapy in Paediatric Oncology. *Transl. Oncol*. 2011;4(4):203–2011.

MUDr. Igor Jenčo

Oddelenie detskej onkológie a hematológie DFN Košice
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
jenco@dfnkošice.sk