

# Strategia postępowania w nerwiaku zarodkowym współczulnym

## Management strategy in neuroblastoma

Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii  
Collegium Medicum  
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie  
Kierownik Kliniki:  
Dr hab. med. *Walentyna Balwierz*

**Dodatkowe słowa kluczowe:**  
nerwiak zarodkowy współczulny  
diagnozowanie  
grupy ryzyka  
strategia leczenia

**Additional key words:**  
neuroblastoma  
diagnosis  
risk groups  
strategy of treatment

**Nerwiak zarodkowy współczulny jest jednym z najczęstszych (7-10%) nowotworów wieku dziecięcego. Rokowanie w tej chorobie zależy nie tylko od wieku dziecka i stopnia zaawansowania choroby, ale także od innych czynników, a przede wszystkim genetycznych i molekularnych nieprawidłowości. Obecnie około 60% wszystkich dzieci z NBL uzyskuje wyleczenie. Niestety pomimo coraz intensywniejszych programów chemioterapii, łącznie z radykalnymi operacjami, megachemioterapią i przeszczepieniem krwiotwórczych komórek, rokowanie w najwyższej grupie ryzyka (wiek >1 r.ż: stopnie 2 i 3 + N-MYC oraz każdy 4 stopień), stanowiącej ponad 50% wszystkich chorych z NBL, jest nadal niepomyślne. Mniej niż 1/3 dzieci tej grupy uzyskuje długie przeżycia. W analizie czynników ryzyka i wyboru intensywności leczenia należy wziąć pod uwagę nie tylko wiek dziecka (poniżej i powyżej 1 r.ż.) i stopień zaawansowania choroby, ale także cechy biologiczne guza. Większość niemowląt z NBL ma korzystną prognozę, ale postępowanie terapeutyczne u dzieci poniżej 1 r.ż. zależy zarówno od stopnia zaawansowania choroby, wydolności narządów (skala Philadelphia) i możliwości leczenia chirurgicznego oraz od tego czy jest obecna amplifikacja genu N-MYC czy też nie. W pracy zostaną przedstawione obecnie zalecane metody diagnozowania NBL oraz stratyfikacji do grup ryzyka i sposoby postępowania terapeutycznego. Dalsza poprawa strategii postępowania leczniczego, szczególnie w neuroblastoma wysokiego ryzyka, wymaga łączenia się pojedynczych ośrodków w duże grupy realizujące wspólne projekty badawcze, co jest już czynione w Europie. Od nowych sposobów postępowania oczekuje się zarówno poprawy wyników leczenia dzieci z NBL zakwalifikowanych do grupy najwyższego ryzyka, jak i zmniejszenia ryzyka późnych powikłań u wszystkich dzieci.**

### Wprowadzenie

Nerwiak zarodkowy współczulny (*neuroblastoma*, NBL) jest nowotworem złośliwym, rozwijającym się z listewki nerwowej,

Neuroblastoma is one of the most common (7-10%) childhood cancers and the most frequent malignancy in neonates and infants. The disease course depends not only on the child's age and clinical stage but also on other factors, especially cytogenetic and molecular abnormalities. The currently employed treatment modalities should cure at least 60% of all neuroblastoma patients. But, in a very high risk group (age >1 year, stages 2 and 3 with N-MYC amplification, all patients with stage 4), which constitutes more than half of patients, results of very intensive treatment remain still unsatisfactory. Fewer than one-third of children over one year of age with stage 4 neuroblastoma are expected to survive. The success of treatment depends not only on treatment, which intensity is tailored to the risk of individual patients, but also on detailed and precise diagnosis and therapy monitoring. Children with neuroblastoma, regardless of the presenting signs and age, should undergo comprehensive evaluation, including genetics and molecular studies. Majority of infants with neuroblastoma have a good prognosis, but choice of therapy in these patients depends on disease stage, critical organ function (Philadelphia score), surgical treatment possibilities and on the presence of the N-MYC amplification. Further improvement of therapeutic strategy, especially for advanced neuroblastoma, calls for associating individual centers in large groups, which would cooperate in completing research projects, which currently are being implemented in Europe. Novel treatment modalities should improve the treatment results in the high risk group, as well as decrease the late side-effects number in all children treated for neuroblastoma.

z której w prawidłowych warunkach powstają nadnercza i zwoje układu współczulnego. NBL jest jednym z najczęstszych nowotworów wieku dziecięcego (7-10%). Guz ten

Adres do korespondencji:  
Dr hab. med. Walentyna Balwierz  
Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej P-A  
Instytutu Pediatrii CM UJ  
30-663 Kraków, ul. Wielicka 265  
Tel./Fax: (+12) 658 02 61  
e-mail: balwierz@mp.pl

stanowi 30-50% wszystkich guzów występujących u noworodków. Rocznie stwierdza się 6-11 zachorowań na 1 milion dzieci w wieku 0-15 lat, 50% guzów występuje przed 2 rokiem życia, a 90% przed 5 r.ż. [1, 17, 18, 22, 24]. W Polsce rozpoznaje się rocznie 70-80 nowych zachorowań [15]. NBL może rozwijać się wszędzie tam, gdzie znajdują się embrionalne komórki części wspólnej układu autonomicznego. Najczęstsze umiejscowienia ogniska pierwotnego to: okolica zaotrzewnowa jamy brzusznej (60-80%), tylne śródpiersie (15%), szyja (2-5%), miednica (2-5%). U 90% pacjentów stwierdza się podwyższone stężenie metabolitów katecholamin w moczu, a 60-70% przypadków rozpoznaje się w 4 stopniu zaawansowania [17, 18].

Przyczyna choroby jest nieznaną. NBL mogą towarzyszyć inne schorzenia m.in.: *neurofibromatosis*, choroba *Hirschsprunga*, *heterochromia*, uszkodzenie płodu przez hydantoinę lub alkohol [17].

Najczęściej stwierdzane objawy kliniczne w zależności od umiejscowienia guza pierwotnego przedstawiono w tabeli I. NBL jest nowotworem wieku dziecięcego, w którym występuje najwięcej nietypowych objawów takich, jak: senność, brak łaknienia, bóle brzucha, błądzość, osłabienie i drażliwość. Wśród objawów klinicznych związanych z nadmiernym wydzielaniem amin katecholowych występują: napadowe pocenie i zaczerwienienie twarzy, bóle głowy, kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze. Objawy spowodowane wydzielaniem jelitowego hormonu wazoaktywnego (VIP) charakteryzują się wodnistymi biegunkami, bólami brzucha i hipokaliemią. Na szczególną uwagę zasługuje ostra miokloniczna encefalopatia, charakteryzująca się występowaniem nieregularnych mimowolnych ruchów gałek ocznych oraz nieskoordynowanych ruchów ciała (zespół opsoklonii i mioklonii, OM). U pacjentów z tym zespołem obserwuje się przewlekłe nieprawidłowości neurologiczne, zaburzenia mowy i zmiany w zachowaniu. Wszystkie dzieci, u których występują objawy zespołu OM muszą mieć wykonane badania w kierunku NBL, ponieważ u ponad 30% z nich stwierdza się guz neuralnego pochodzenia [17]. W czasie porodu u około 2/3 noworodków z NBL nie stwierdza się odchyień od stanu ogólnego. U części występuje choroba rozsiana, z przerzutami do szpiku kostnego, wątroby i tkanki podskórnej [17, 18].

Różnorodność obrazu klinicznego NBL i odmienny przebieg tej choroby, może mieć swój wyraz w wielu zaburzeniach cytogenetycznych. Często nieprawidłowość cytogenetyczną stanowi delecja krótkiego ramienia chromosomu 1. Alleliczna utrata krótkiego ramienia chromosomu 1 jest silnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, zarówno w guzach u niemowląt, jak i u dzieci starszych. Delecja krótkiego ramienia chromosomu 1 jest częściej stwierdzana u pacjentów z zaawansowaną chorobą i u tych, u których komórki guza są diploidalne. Utrata heterozygotyczności długiego ramienia chromosomu 14 jest stwierdzana w 25%-50% NBL i nie łączy się ze złą prognozą. Naddatek długiego ramienia chromosomu 17 koreluje z gorszym rokowaniem.

**Tabela I**  
**Objawy kliniczne w zwojaku zarodkowym [17].**  
Clinical features of neuroblastoma [17].

Lokalizacja guza pierwotnego	Objawy kliniczne
szyja	wyczuwalny guz, objaw Homera
oczdol i galka oczna	wytrzeszcz gałki ocznej, guz okolicy nadoczdolowej, obrzęk powiek, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zanik nerwu wzrokowego, krwawienia do siatkówki, zez, krwiaki okularowe
klatka piersiowa	guzy górnej części klatki piersiowej: duszność, kaszel, stridor, ból w klatce piersiowej, zaburzenia połykania, obrzęk szyi (ucisk na naczynia); guzy tylnej części klatki piersiowej rozwijają się najczęściej bezobjawowo
jama brzuszna	brak łaknienia, wymioty, pogarszający się stan odżywienia, ból brzucha, stwierdzany palpacyjnie guz (twardy, nieruchomy) z/lub bez objawów ogólnych
miednica	zaparcia, niepokój w czasie oddawania moczu, zastój moczu, masa guza wyczuwalna w badaniu per rectum
okolica przykręgosłupowa	zlokalizowany ból pleców, utykanie, osłabienie kończyn dolnych, zmniejszenie napięcia mięśniowego, zanik mięśni, osłabienie lub wzmocnienie odruchów, porażenie kończyn, skolioza, zaburzenie funkcji pęcherza moczowego i zwieracza odbytu

**Tabela II**  
**Badania diagnostyczne w neuroblastoma.**  
Investigations and staging procedures in neuroblastoma.

Rodzaj badania	Uwagi
Dokładny wywiad	szczegółne uwzględnienie występowania: błądzości, potów, utraty masy ciała, biegunki, rozdrażnienia oraz czasu trwania tych objawów
Badanie fizykalne	z uwzględnieniem pomiaru masy ciała, wzrostu oraz ciśnienia tętniczego krwi i objawów ucisku na rdzeń kręgowy
Badania hematologiczne	morfologia krwi, obejmująca: stężenie hemoglobiny, liczbę erytrocytów, leukocytów i płytek krwi oraz obraz krwi obwodowej, a także badania układu krzepnięcia
Badania biochemiczne surowicy krwi	ocena funkcji nerek i wątroby, stężenie jonów, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), ferrytyna oraz enolaza neurospecyficzna (NSE)
Badania moczu	badanie ogólne, metabolity katecholamin: kwas wanilinomigdałowy (VMA), homowanilinowy (HVA) i dopamina oraz testy paskowe wykrywające albuminę, glukozę, ciała ketonowe i krew
Badania obrazowe	scyntygrafia izotopowa; preferowane badanie z użyciem metajodoguanidyny znakowanej $J^{123/131}$ (I-MIBG $^{123/131}$ ), a w przypadku negatywnego wyniku należy wykonać scyntygrafię kości z użyciem technetu, inne badania to: zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, TK lub MRI guza pierwotnego (z pomiarami 3D) z uwzględnieniem oceny ewentualnej penetracji guza do kanału kręgowego (poszukiwanie zmian klepsydrowatych), wykonanie badań obrazowych miejsc podejrzanych o obecność przerzutów
Ocena szpiku kostnego	biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku kostnego powinna być wykonana z lewego i prawego tylnego kolca talerza biodrowego
Badanie histopatologiczne guza	należy u wszystkich dzieci pobierać materiał z guza pierwotnego, nawet przy obecności przerzutów, o ile pozwala na to stan ogólny dziecka, a pobranie wycinka nie wiąże się ze zbyt dużym ryzykiem. W przypadku, kiedy pobranie tkanek z guza jest zbyt ryzykowne ze względu na lokalizację guza lub stan dziecka, dopuszczalna jest diagnoza cytologiczna, pod warunkiem uzyskania wystarczającej ilości materiału z masywnie zajętego szpiku kostnego, umożliwiającą identyfikację komórek nowotworowych i ocenę amplifikacji onkogenu N-MYC oraz innych markerów biologicznych i genetycznych
Badania biologiczne	bezwzględnie konieczne jest wykonanie badań w kierunku liczby kopii genu N-MYC oraz ploidi. Zalecane są również badania w kierunku: delecji 1p36, ilości 17q oraz w kierunku poszukiwania nowych zmian

Zawartość DNA w komórkach NBL ma także silne prognostyczne implikacje, szczególnie u niemowląt z zaawansowaną chorobą. Hiperdiploidia guza występuje z większą częstotliwością u niemowląt i łączy się z dobrą odpowiedzią na chemioterapię, nawet wtedy, kiedy guz jest nieoperacyjny. U dzieci z diploidalnym lub prawie diploidalnym indeksem DNA komórek guza istnieje większe prawdopodobieństwo rozpoznania choroby w zaawansowanym stadium i o agresywnym przebiegu. Amplifikacja onkogenu N-MYC, stanowi najsilniejszy marker

złej prognozy. Zwielokrotnienie tego genu, umiejscowionego na krótkim ramieniu chromosomu 2, łączy się z szybką progresją guza i złymi wynikami leczenia, niezależnie od stopnia zaawansowania i wieku dziecka. Amplifikację genu N-MYC stwierdza się w około 30% zaawansowanej NBL, a w 1 i 2 stopniu oraz w 4s, odpowiednio: w 4% i 8% [2, 17, 18, 22].

NBL wyróżnia się różnorodnością objawów klinicznych, w tym również nietypowych, dlatego upodobia się obrazem klinicznym do wielu chorób, zarówno nowo-

tworowych, jak i nienowotworowych. Różnorodność obrazu klinicznego NBL wynika z różnych pierwotnych umiejscowień choroby, występujących zaburzeń metabolicznych, a przede wszystkim z różnorodnych objawów spowodowanych przerzutami.

### Diagnostyka

#### Rozpoznanie neuroblastoma ustala się na podstawie:

1. jednoznacznego wyniku badania histopatologicznego tkanki guza w mikroskopie świetlnym (z lub bez badań immunohistologicznych, mikroskopii elektronowej, zwiększonego poziomu katecholamin i/lub ich metabolitów w surowicy i/lub w moczu) lub

2. stwierdzenia w szpiku kostnym komórek nowotworowych, jednoznacznie wskazujących na charakterystykę guza (np. syncytia lub skupiska komórek z pozytywnym badaniem immunohistochemicznym), z równoczesnym stwierdzeniem podwyższonego poziomu katecholamin i/lub ich metabolitów w surowicy i/lub w moczu.

NBL jest jednym z kilku dziecięcych nowotworów składających się z małych okrągłych niebieskich komórek. W odróżnieniu od innych guzów, komórki NBL wykazują w różnym stopniu neuralne zróżnicowanie. Klasyfikacja *Schimady* i wsp. [25] opiera się na ocenie dojrzałości komórek, podścieliska, liczby mitoz, cech rozpadu jądra komórkowego oraz wieku dziecka. Korzystna lub niekorzystna histologia podtypów stanowi ważny czynnik rokowniczy. Istnieje wysoka korelacja między amplifikacją N-MYC i niekorzystną histologią. Guzy NBL, w których nie stwierdza się amplifikacji, ale mają niekorzystną histologię, stanowią również podgrupę o złym rokowaniu [2,11,12,17,18].

Zalecane badania przed rozpoczęciem leczenia przedstawiono w tabeli II. Jeżeli ze wskazań życiowych konieczne jest natychmiastowe rozpoczęcie leczenia, to pełne diagnozowanie powinno być zakończone w ciągu siedmiu dni od rozpoczęcia terapii.

Przed rozpoczęciem leczenia, na podstawie wykonanych badań, należy określić stopień zaawansowania choroby i grupę ryzyka. Międzynarodowy system klasyfikacji (INSS) – [3,4] przedstawiono w tabeli III.

### Leczenie

W leczeniu NBL stosuje się standardową wielolekową chemioterapię, zabieg chirurgiczny, chemioterapię mieloablacyjną oraz autologiczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych, radioterapię, a także leczenie tzw. choroby resztkowej. Intensywność i rodzaj leczenia zależy od wieku dziecka, stopnia zaawansowania i cech biologicznych choroby [1,11-13,16-18,25].

#### Leczenie noworodków i niemowląt

Postępowanie terapeutyczne u noworodków i niemowląt zależy zarówno od stopnia zaawansowania choroby, możliwości leczenia chirurgicznego oraz od tego, czy jest obecna amplifikacja genu N-MYC czy też nie [5,7,12,17,18,29].

Tabela III  
Międzynarodowy system klasyfikacji neuroblastoma [3, 4].  
International Neuroblastoma Staging System [3,4].

Stopień zaawansowania	Charakterystyka
Stopień 1	Guz zlokalizowany, całkowicie usunięty, z/lub bez obecności resztkowego guza w badaniu mikroskopowym; reprezentatywne nieprzylegające węzły chłonne po tej samej stronie guza w badaniu mikroskopowym bez cech neuroblastoma (węzły chłonne przylegające do guza pierwotnego i usunięte wraz z nim mogą być zajęte)
Stopień 2A	Guz zlokalizowany, niekompletnie usunięty; reprezentatywne nieprzylegające węzły chłonne po tej samej stronie mikroskopowo bez zmian
Stopień 2B	Guz zlokalizowany, całkowicie lub niecałkowicie usunięty z mikroskopowo zajętymi węzłami chłonnymi nieprzylegającymi do ogniska pierwotnego. Powiększone węzły chłonne po przeciwnej stronie muszą być mikroskopowo ujemne
Stopień 3	Nieoperacyjny guz jednostronny przekraczający linię środkową z/lub bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych lub zlokalizowany guz jednostronny z zajęciem węzłów chłonnych po stronie przeciwnej; lub guz w linii środkowej
Stopień 4	Każdy guz pierwotny z rozsiewem do odległych węzłów chłonnych, kości, szpiku kostnego, wątroby i/lub innych narządów (z wyjątkiem zmian zdefiniowanych jako stadium 4S)
Stopień 4s	Zlokalizowany guz pierwotny (jak w definicji dla stadiów 1, 2A lub 2B) z rozsiewem do wątroby, skóry i/lub nieznacznym rozsiewem do szpiku kostnego, u dzieci poniżej 1 r.ż.

Tabela IV a  
Chemioterapia CO (cyklofosfamid, winkrystyna).  
CO chemotherapy (cyclophosphamide and vincristine).

Nazwa leku		Dawka dobową i sposób podania	Dni podawania
Cyklofosfamid	dzieci > 1 r.ż.	150 mg/m <sup>2</sup>	1-5
	dzieci < 1 r.ż.	5 mg/kg c.c. i.v. wolno	
Winkrystyna	dzieci > 1 r.ż.	1,5 mg/m <sup>2</sup> (maksimum 2 mg)	1
	dzieci < 1 r.ż.	0,05 mg/kg c.c. i.v. wolno	

Tabela IV b  
Chemioterapia VP-Carbo (etopozyd, karboplatyna).  
VP-Carbo chemotherapy (etoposide and carboplatin).

Nazwa leku		Dawka dobową i sposób podania	Dni podawania
Karboplatyna	dzieci > 1 r.ż.	200 mg/m <sup>2</sup>	1-3
	dzieci < 1 r.ż.	6,6 mg/kg c.c. w 5% glukozie i.v. przez 1 godz.	
Etopozyd (VP16)	dzieci > 1 r.ż.	150 mg/m <sup>2</sup>	1-3
	dzieci < 1 r.ż.	5 mg/kg c.c. w 0,9% NaCl i.v. przez 2 godz.	

#### Niemowlęta z neuroblastoma bez obecności amplifikacji genu N-MYC

W przypadku niemowląt z zaawansowaniem choroby w 1-3 stopniu bez obecności amplifikacji genu N-MYC, chirurgiczne usunięcie guza zwykle jest wystarczające dla skutecznej kontroli choroby [5,7,17,18,22,23]. Leczenie to może zapoczątkować dalszą samoistną regresję guza, nawet w przypadku klepsydrowego rozprzestrzeniania się zmian przez otwory międzykręgowce [18,23]. Nieliczne guzy, które odrastają po chirurgicznym usunięciu, są skutecznie leczone chemioterapią. W przypadku nieoperacyjnego guza w 2 lub 3 stopniu zaawansowania zaleca się dwulekową chemioterapię CO (tabela IVa). Gdy po 2 cyklach uzyskana się dobra lub zadowalająca odpowiedź na leczenie, to wykonuje się resekcję guza, a następnie ewentualnie kontynuuje się tę samą chemioterapię. Natomiast w przypadku progresji choroby należy wprowadzić bardziej intensywną chemioterapię, np. VP-CARBO (tabela IVb) lub CADO (tabela Va) i dopiero później podjąć próbę usunięcia pozostałości guza. Guz rozpoznany w 3 stopniu jest

rzadko możliwy do całkowitego usunięcia. Po pobraniu wycinka celem postawienia rozpoznania, guzy te są skutecznie leczone przez zastosowanie krótkotrwałej wielolekowej chemioterapii z zastosowaniem takich leków, jak: cyklofosfamid, dokсорubicyna, etopozyd i karboplatyna lub cisplatyna [17,18,22].

W 4s i w 4 stopniu zaawansowania bez zajęcia kości, opłucnej, płuc lub OUN, sposób leczenia niemowląt zależy od wieku i skali Philadelphia (tabela VI) oraz obecności amplifikacji genu N-MYC. Skala Philadelphia [10] służy do oceny ciężkości objawów występujących u niemowląt na podstawie stopnia wydolności (0-2 pkt) funkcji narządów takich, jak: płuca, nerki, przewód pokarmowy, wątroba oraz drożności żyły przewodniej dolnej. Indeks 0 pkt oznacza brak dysfunkcji. Natomiast indeks 10 pkt wskazuje na znaczną niewydolność wszystkich ocenianych układów. Ustalono, że niewzłoczne rozpoczęcie leczenia jest konieczne u noworodków z uzyskanym wskaźnikiem  $\geq 1$ , a u dzieci starszych  $\geq 2$  [5]. Natomiast u noworodków ze skalą poniżej 1 pkt zaleca się obserwację, a włączenie leczenia dopiero

w przypadku wystąpienia progresji choroby. Starsze niemowlęta w 4s stopniu zaawansowania, które nie mają objawów dysfunkcji narządów i amplifikacji genu N-MYC również nie wymagają leczenia. Niemowlęta poniżej 2 miesiąca w NBL w stopniu 4s często są w ciężkim stanie ogólnym, z masywnym zajęciem wątroby i z objawami niewydolności funkcji życiowych, wymagają zastosowania chemioterapii z/lub bez radioterapii [18]. W 4 stopniu zaawansowania z zajęciem kości, płuc i opłucnej lub OUN stosuje się bardziej intensywną chemioterapię. Leczenie rozpoczyna się od chemioterapii VP-CARBO (tabela IVb). Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadza się po drugim cyklu. Dalsze postępowanie zależy od uzyskanych wyników.

W przypadku guza klepsydrowego, powodującego ucisk na rdzeń kręgowy i korzonki nerwowe, należy niezwłocznie włączyć chemioterapię z/lub bez radioterapii. Chemioterapia powoduje regresję guza bez ryzyka wystąpienia powikłań po chirurgicznej interwencji. Laminektomia u niemowląt łączy się z ryzykiem wystąpienia deformacji kręgosłupa i powinna być wykonywana tylko u dzieci, u których wystąpiły nagłe objawy neurologiczne [17,18,23].

#### Niemowlęta z NBL z obecną amplifikacją genu N-MYC

W przypadku 1 stopnia zaawansowania zaleca się wyłącznie zabieg chirurgiczny. Natomiast w 2-4 stopniu zaawansowania należy przeprowadzić chemioterapię, np.: 2 cykle VP-CARBO (tabela IVb) i dwa cykle CADO (tabela V). Dalszy sposób postępowania będzie zależał od wyniku oceny odpowiedzi na terapię, dokonywanej po 4 cyklach chemioterapii. W przypadku bardzo dobrej odpowiedzi lub remisji choroby należy: zebrać obwodowe komórki krwiotwórcze, wykonać zabieg operacyjny, przeprowadzić dwa cykle chemioterapii standardowej (VP-CARBO i CADO), następnie megachemioterapię, przeszczepienie komórek krwiotwórczych i radioterapię pierwotnej lokalizacji guza [12,17].

#### Leczenie dzieci powyżej 1 roku życia

W 1 stopniu zaawansowania planuje się wyłącznie leczenie chirurgiczne. Postępowanie terapeutyczne w 2 i 3 stopniu zaawansowania zależy od tego czy guz jest operacyjny, czy też nie oraz od obecności amplifikacji genu N-MYC. Jeżeli guz jest operacyjny i nie stwierdzono amplifikacji genu N-MYC, można po całkowitym usunięciu guza zakończyć leczenie, a chemioterapię wprowadzić dopiero w przypadku wznowy choroby [17,22].

#### Guz nieoperacyjny w 2 i 3 stopniu zaawansowania bez amplifikacji genu N-MYC

W tej grupie pacjentów rekomenduje się stosowanie naprzemiennych cykli chemioterapii CADO i VP-CARBO (tabela V i IVb). Jeżeli po 2 cyklach chemioterapii nie uzyskana jest poprawa lub wystąpi progresja guza, to należy zmienić rodzaj chemioterapii. W przypadku zadowalającej odpowiedzi przeprowadza się kolejne dwa cykle chemioterapii, a następnie ponownie ocenia się stan

Tabela V

Chemioterapia CADO (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna).

CADO chemotherapy (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine).

Nazwa leku		Dawka dobowa i sposób podania	Dni stosowania
Cyklofosfamid	dzieci > 1 r.ż.	300 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1-5
	dzieci < 1 r.ż.	10 mg/kg c.c. w 0,9% NaCl i.v. przez 1 godz. (lub doustnie w dniach 2 i 3)	
Doksorubicyna	dzieci > 1 r.ż.	30 mg/m <sup>2</sup>	4 i 5
	dzieci < 1 r.ż.	1 mg/kg c.c. w 0,9 % NaCl i.v. przez 6 godz.	
Winkrystyna	dzieci > 1 r.ż.	1,5 mg/m <sup>2</sup> (maksimum 2 mg)	1 i 5
	dzieci < 1 r.ż.	0,05 mg/kg c.c. i.v bolus	

Tabela VI

Skala Philadelphia dla niemowląt z neuroblastoma w stopniu zaawansowania 4s i 4 bez amplifikacji N-MYC [10].

Philadelphia score for infant with stage 4s and stage 4 (without amplification of MYCN) neuroblastoma [10].

Oceniana funkcja narządu/układu	Stopień ciężkości	Skala
<b>Przewód pokarmowy</b>		
• wymioty > 10% objętości przyjętego pokarmu	łagodny	1
• powtarzające się ciężkie wymioty, konieczne nawadnianie	ciężki	2
<b>Układ oddechowy</b>		
• tachypnoe: > 60 oddechów/min., konieczna tlenoterapia	umiarkowany	1
• potrzeba stosowania CPAP lub mechanicznej wentylacji	ciężki	2
<b>Status żylny</b>		
• obrzęki kończyn dolnych	łagodny	1
• obrzęki kończyn dolnych lub okolicy krzyżowej	ciężki	2
<b>Nerki</b>		
• oliguria: wydalanie moczu < 2ml/kg/1 godz.	łagodny	1
• oliguria z objawami niewydolności nerek	ciężki	2
<b>Wątroba</b>		
• trombocytopenia/DIC, trombocytopenia < 50 000/mm <sup>3</sup>	ciężki	2

Tabela VII

Definicje odpowiedzi na leczenie wg międzynarodowych kryteriów (INRC) [3,4].

Definition of response to treatment according to International Neuroblastoma Criteria (INRC) [3,4].

Odpowiedź	Guz pierwotny	Miejsca przerzutów
Całkowita odpowiedź (complete response, CR)	Nie stwierdza się guza	Brak zmian; prawidłowe poziomy katecholamin
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (very good partial response, VGPR)	Zmniejszenie rozmiarów guza o 90-99%	Brak zmian; dopuszczalne zmiany rezydualne w scyntygrafii <sup>99</sup> Tc
Odpowiedź częściowa (partial response, PR)	Zmniejszenie rozmiarów guza o ponad 50%	Zmniejszenie rozmiarów wszystkich możliwych do zmierzenia ognisk o więcej niż 50% Kości i szpik kostny: ilość zajętych miejsc zmniejszona o więcej niż 50% Dopuszczalne zajęcie nie więcej niż jednego miejsca w szpiku kostnym*
Odpowiedź mieszana (mixed response, MR)	Brak nowych ognisk; redukcja o więcej niż 50% rozmiarów każdego mierzalnego ogniska (pierwotnego lub przerzutowego) z mniejszą niż 50% redukcją w jakimkolwiek innym ognisku; zwiększenie o mniej niż 25% rozmiarów jakiegokolwiek istniejącego ogniska	
Brak odpowiedzi (no response, NR)	Brak nowych ognisk; redukcja o mniej niż 50%, lub zwiększenie rozmiarów poniżej 25% jakiegokolwiek istniejącego ogniska	
Progresja choroby (progressive disease, PD)	Jakiegokolwiek nowe ognisko; zwiększenie rozmiarów jakiegokolwiek mierzalnego ogniska o więcej niż 25%; zajęcie szpiku kostnego wcześniej niezajętego	

\*Dopuszczalne jedno dodatnie miejsce w biopsji aspiracyjnej lub trepanobiopsji szpiku kostnego dla ustalenia PR, jeżeli odpowiada to zmniejszeniu liczby zajętych miejsc w stosunku do ich liczby w czasie ustalenia diagnozy

choroby i kwalifikuje do zabiegu operacyjnego. Po resekcji guza i zastosowaniu 2 dalszych cykli powyższych chemioterapii, przeprowadza się kontrolne badania w celu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia [17, 22].

#### Grupa wysokiego ryzyka.

Do grupy NBL o wysokim stopniu ryzyka kwalifikuje się dzieci powyżej 1 roku życia w chwili rozpoznania, u których występuje: rozsiany proces chorobowy stopień 4 INSS (40-50% wszystkich pacjentów) lub

stopień 2 lub 3 INSS z amplifikacją proto-onkogenu N-MYC (około 3% wszystkich NBL). Pacjenci zakwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka wymagają skojarzonej, szczególnie intensywnej terapii [9,13,16,17,20,21,22].

Obecnie zalecany w Europie protokół leczenia dzieci z NBL wysokiego ryzyka składa się z krótko trwającej chemioterapii indukcyjnej o dużej intensywności dawki leków w czasie (protokół COJEC: cyklofosfamid, winkrystyna, cisplatyna, etopozyd, karboplatyna) z/lub bez użycia granulocytowego czynnika wzrostu (G-CSF, filgrastim), pobrania macierzystych komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej (PBSC), próby całkowitej resekcji guza pierwotnego, terapii mieloablacyjnej z następowym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, radioterapii miejsc, w którym był umiejscowiony guz pierwotny, a następnie przeprowadzenie tzw. terapii choroby resztkowej samą izotretynoiną (13-cis RA, Roaccutane) lub w połączeniu z immunoterapią (przeciwciała anti-GD2).

Celem zabiegu chirurgicznego jest całkowite usunięcie guza pierwotnego. Próba resekcji powinna być wykonana po skończeniu chemioterapii indukcyjnej, o ile nie ma progresji guza lub badania obrazowe nie wykazują, że całkowite wycięcie prawdopodobnie będzie związane z ryzykiem zgonu lub ze znacznym okaleczeniem [27,28].

U wszystkich pacjentów powinno przeprowadzać się napromienianie, dostosowując obszar radioterapii do przedoperacyjnej rozległości guza, po megachemioterapii i przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, a przed leczeniem choroby resztkowej. Całkowita dawka 21 Gy podawana jest na obszar odpowiadający przedoperacyjnej rozległości guza pierwotnego. Nie planuje się rutynowego napromieniania odległych przerzutów i podawania dodatkowych dawek napromieniania („boost”) na przetwale zmiany chorobowe po zastosowaniu chemioterapii z użyciem wysokich dawek leków [8].

Po zakończeniu intensywnej fazy leczenia zalecana jest terapia powodująca różnicowanie komórek NBL [14,19,21]. Wszyscy pacjenci otrzymują 6 cykli Roaccutane. Lek ten, podawany doustnie, powinien być stosowany w dawce 160 mg/m<sup>2</sup>/dobę przez 14 dni, co 4 tygodnie, po zakończeniu napromieniania, w około 90 dniu po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Immunoterapia celowana przeciw gangliozydowi (GD2) zlokalizowanemu na powierzchni komórki NBL, przy użyciu chimerowych przeciwciał anty-GD2, ma na celu uczulenie komórek immunologicznie kompetentnych z receptorem Fc (komórki NK, granulocyty, makrofagi) przeciw komórkom GD2-pozytywnym i przez to spowodowanie efektu przeciwnowotworowego [6]. Izotretynoina działa bezpośrednio na komórki NBL, indukując śmierć komórek na drodze apoptozy lub powodując ich różnicowanie [14,19,21]. Połączenie tych dwóch sposobów leczenia najprawdopodobniej zadziała synergistycznie.

Równolegle do leczenia przeciwnowotworowego muszą być prowadzone różnorodne formy terapii wspomagającej.

Po zakończeniu leczenia pacjenci wy-

magają długotrwałej kontroli celem obserwacji zarówno pod kątem wystąpienia nawrotu choroby, jak i powikłań. Zakres badań oceniających powikłania powinien uwzględniać rodzaj leczenia otrzymanego przez pacjenta oraz jego wiek w czasie terapii. Wszystkie dzieci wymagają kontrolnej oceny nerek, słuchu i płodności. Pacjenci, którzy mieli rozległą radioterapię brzucha lub miednicy, mogą mieć przedłużoną małopłytkowość.

### Wyniki leczenia

Rokowanie w NBL zależy nie tylko od wieku dziecka, ale także od innych czynników, przede wszystkim genetycznych i molekularnych. Obecnie około 60% wszystkich dzieci z NBL może uzyskać wyleczenie. Wyleczalność niemowląt w 1-3 stopniu zaawansowania jest wyższa niż 90% bez względu na cechy biologiczne guza. U części niemowląt obserwuje się samoistną regresję choroby. Jednakże pomimo stosowania coraz intensywniejszych programów chemioterapii, łącznie z radykalnymi operacjami i przeszczepieniami komórek krwiotwórczych, rokowanie w grupie wysokiego ryzyka (dzieci powyżej 1 roku życia w 4 stopniu zaawansowania, w 2 i 3 stopniu z obecnością amplifikacji genu N-MYC), stanowiącej 50% wszystkich dzieci z NBL, jest nadal niepomyślne. Tylko około 1/3 dzieci należących do tej grupy uzyskuje długie przeżycia. Wyniki leczenia noworodków z zaawansowaną chorobą, z objawami niewydolności wielonarządowej są nadal niezadowolające [1,17,18,22].

### Podsumowanie

Różnorodne objawy kliniczne NBL zależą przede wszystkim od umiejscowienia guza, aż u 60-70% chorych stwierdza się w chwili rozpoznania odległe przerzuty. Przed rozpoczęciem leczenia musi być przeprowadzone postępowanie diagnostyczne umożliwiające pewne rozpoznanie choroby i jej rozszewienia oraz zakwalifikowanie do grupy ryzyka [3,5,17,18,22]. Rokowanie w *neuroblastoma* zależy od wieku dziecka, stopnia zaawansowania oraz od cech biologicznych guza. Intensywność i sposób leczenia, zależy od grupy ryzyka. Niemowlęta, nawet z rozszianą chorobą, mogą być poddane obserwacji pod warunkiem braku amplifikacji genu N-MYC i zachowanej dobrej wydolności funkcji życiowych [2,10-13,17,18]. Obecnie około 60% wszystkich dzieci z NBL może uzyskać wyleczenie. Pomimo stosowania coraz intensywniejszych programów chemioterapii, rokowanie u dzieci powyżej 1 roku życia, zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka (stopnie zaawansowania: 4- wszystkie dzieci, 2 i 3 z obecnością amplifikacji N-MYC), jest nadal niepomyślne [1,17,22]. Wobec ciągle niezadowolających wyników leczenia w najwyższej grupie ryzyka NBL, wprowadza się nowe sposoby postępowania terapeutycznego. Stosowanie izotretynoiny i/lub przeciwciał monoklonalnych przeciwko gangliozydowi GD2 i innych form immunoterapii po zakończeniu intensywnej fazy leczenia, obniża ryzyko nawrotu [6,14,19,21]. Ponadto podejmowane są próby skojarzonego leczenia z użyciem MIBG [26]. Od nowych sposobów postępo-

wania oczekuje się zarówno poprawy wyników leczenia dzieci z NBL zakwalifikowanych do grupy najwyższego ryzyka, jak i zmniejszenia ryzyka późnych powikłań u wszystkich dzieci.

Wczesne rozpoznanie neuroblastoma może przyczynić się do zmniejszenia częstości występowania źle rokującej, zaawansowanej choroby i wpływając na poprawę wyników leczenia [1,24].

### Piśmiennictwo

1. Armata J., Dłużewska A., Garus K. et al.: Incidental neuroblastoma. *Ped. Hem. Oncol.* 2000, 17, 673.
2. Brodeur G.M., Ambros P. F.: Genetic and biological markers of prognosis in neuroblastoma. In: *Neuroblastoma* (red. G. Brodeur et al.). Elsevier, Amsterdam 2000, 355.
3. Brodeur G.M., Pritchard J., Berhold F. et al.: Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J. Clin. Oncol.* 1993, 11, 1466.
4. Brodeur G.M., Seeger E.C., Barrett A. et al.: International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J. Clin. Oncol.* 1988, 6, 1874.
5. Castleberry R.P., Shuster J.J., Altshuler G. et al.: Infants with neuroblastoma and regional lymph node metastases have a favourable outlook after limited postoperative chemotherapy: A POG study. *J. Clin. Oncol.* 1992, 10, 1299.
6. Cheung N-K.V., Yu A.L.: Immunotherapy of neuroblastoma. [W:] *Neuroblastoma* (red. G. Brodeur et al.). Elsevier, Amsterdam 2000, 541.
7. Guglielmi M., De Bernardini B., Rizzo A. et al.: Resection of the primary tumour at diagnosis in stage IV-S neuroblastoma: does it affect the clinical course? *J. Clin. Oncol.* 1996, 14, 1537.
8. Habrand J.L., D'Angio G.L.: Radiotherapy in Neuroblastoma. [W:] *Neuroblastoma* (red. G. Brodeur et al.). Elsevier, Amsterdam 2000, 479.
9. Hermann O., Berthold F.: Treatment of advanced neuroblastoma: the Europe experience. [W:] *Neuroblastoma* (red. G. Brodeur et al.). Elsevier, Amsterdam 2000, 437.
10. Hsu L.L., Evans A.L., D'Angio G.J. et al.: Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4s: criteria for treatment. *Med. Ped. Oncol.* 1996, 27, 521.
11. Joshi V.V., Cantor A.B., Garrett M. et al.: Correlation between morphologic and other prognostic markers of neuroblastoma. *Cancer* 1993, 71, 3173.
12. Katzenstein H.M., Bowman L.C., Brodeur G.M. et al.: Prognostic significance of age, MYCN oncogene amplification, tumour cell ploidy and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma: the Paediatric Oncology Group experience. *J. Clin. Oncol.* 1998, 16, 2007.
13. Kawa K., Ohnuma N., Kaneko M. et al.: Long-term survivors of advanced neuroblastoma with MYCN amplification: a report of 19 patients surviving disease-free for more than 66 months. *J. Clin. Oncol.* 1999, 17, 3216.
14. Kohler J.A., Imeson J., Ellershaw C., Lie S.O.: A randomized trial of 13-Cis retinoic acid in children with advanced neuroblastoma after high-dose therapy. *Brit. J. Cancer* 2000, 83, 1124.
15. Kowalczyk J., Dudkiewicz E.: Częstość występowania nowotworów złośliwych u dzieci w Polsce i możliwość wczesnego rozpoznania. *Przegl. Ped.* 1999, 29, 199.
16. Ladenstein R., Philip T., Lasset C. et al.: Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation: a report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *J. Clin. Oncol.* 1998, 16, 953.
17. Lanzkowsky P.: *Manual of pediatric hematology and oncology*. Third edition. Academic Press, San Diego 2000.
18. Lukens J.N.: Neuroblastoma in the neonates. *Sem. Perinatol.* 1999, 23, 283.
19. Mathay K.K., Reynolds C.P.: Is there a role for retinoids to treat minimal residual disease in neuroblastoma? *Brit. J. Cancer* 2000, 83, 1121.
20. Mathay K. K., Castleberry R. P.: Treatment of ad-

- vanced neuroblastoma: the US experience. [W:] Neuroblastoma (red. G. Brodeur et al.). Elsevier, Amsterdam 2000, 417.
21. **Mathay K., Villablanca J.G., Seeger R.C. et al.:** Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis retinoid acid. *N. Engl. J. Med.* 1999, 341, 1165.
22. **O'Reilly R., Cheung N.-K., Bowman L. et al.:** NCCN pediatric neuroblastoma practice guidelines. *Oncology* 1996, 10, 1813.
23. **Plantaz D., Rubie H., Michon J. et al.:** The treatment of neuroblastoma with infra-spinal extension with chemotherapy followed by the surgical removal of residual disease: a prospective study of 42 cases. *Cancer* 1996, 78, 311.
24. **Powell J.E., Esteve J., Mann J.R. et al.:** Neuroblastoma in Europe: differences in the pattern of disease. *Lancet* 1998, 352, 682.
25. **Schimada H., Chatten J., Newton N. A. et al.:** Histopathologic prognosis factors in neuroblastoma tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and age-linked classification of neuroblastoma. *Natl. Cancer Inst.* 1984, 73, 405.
26. **Tepmongkol S., Heyman S.:** MIBG therapy in neuroblastoma: mechanisms, rationale, and current status. *Med. Ped. Oncol.* 1999, 32, 427.
27. **Tsuchida Y., Kaneko M.:** Surgery in pediatric solid tumors with special references to advanced neuroblastoma. *Acta Paediatr. Taiwan.* 2002, 43, 67.
28. **Von Schweinitz D., Hero B., Berthold F.:** The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2002, 12, 402.
29. **Yamamoto K., Hamada R., Kikuchi A. et al.:** Spontaneous regression of localised neuroblastoma detected by mass screening. *J. Clin. Oncol.* 1998, 16, 1265.