

## **Neuroblastoma – aspekt kliniczny**

Neuroblastoma wraz z grupą pokrewnych guzów należą do najczęstszych nowotworów sympatycznego układu nerwowego u dzieci – trzecia pod względem występowania grupa po guzach mózgu, białaczkach i chłoniakach (T.Klepacka i inni, 2003). Występuje z roczną częstością 9,2 na 1 milion dzieci do 15 roku życia, co stanowi 7,1% wszystkich nowotworów dziecięcych. (K.Kubica; 2003), i 30-50% wszystkich guzów występujących u noworodków. Według danych epidemiologicznych rocznie stwierdza się 6-11 zachorowań na 1 milion dzieci w wieku 0-15 lat, W Polsce rozpoznaje się rocznie 70-80 nowych zachorowań (W.Balwierz, 2004), to jest około 8%, według ośrodków światowych to 10-12% wszystkich rozpoznawanych nowotworów u dzieci i młodzieży. (T.Klepacka i in., 2003). W Stanach Zjednoczonych wykrywa się tę chorobę u 650 dzieci rocznie. (CHMC, Cincinnati, 2005).

Zdecydowana większość bo aż 90% przypadków występuje do 5 roku życia (W.Balwierz, 2004). W 60% nowotwór stwierdzany jest poniżej 2 roku życia, a wyjątkowo rzadko powyżej 19 lat. Płeć reprezentowana jest z jednakową częstością (K.Kubica, 2003). Nerwiak zarodkowy jest więc najczęstszym poza czaszkowym guzem litym wieku dziecięcego i najczęstszym złośliwym guzem litym u niemowląt (J.Podłęga, 2001).

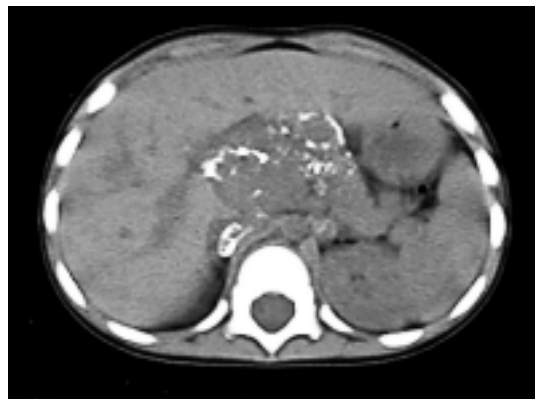
Nowotwór ten jest o tyle niezwykły, że może szybko rozprzestrzeniać się po całym organizmie, a mimo to ulec spontanicznej regresji u niemowląt poniżej pierwszego roku życia. W przeciwieństwie do niemowląt, postać rozsiana u dzieci starszych jest bardzo trudna do leczenia. Zwojak zarodkowy rozwija się z listewki nerwowej, z której w warunkach prawidłowych powstają nadnercza i zwoje układu współczulnego. Stąd też objawy chorobowe zależne są **od różnej lokalizacji guza** (J.Podłęga, 2001). **Różnorodne umiejscowienie zmiany pierwotnej uwarunkowane jest embriologicznym rozwojem obwodowego układu nerwowego, w którym pierwotne komórki nerwowe wędrują z cewy nerwowej do miejsc**

**przeznaczenia. Ognisko pierwotne pojawia się wszędzie tam, gdzie w organizmie człowieka umiejscowione są anatomiczne struktury obwodowego układu nerwowego i realizowana jest regulacja nerwowa.** Jednocześnie pierwotna komórka ma zdolność różnicowania w kierunku neutralnym, zwojowym i osłonkowym, co w pełni realizuje zaprogramowane w organizmie funkcje histologiczno-fizjologiczne budowy i funkcji obwodowego układu nerwowego. W czasie swej wędrówki – początkowo wzdłuż aorty – pierwotne komórki układu nerwowego przywspółczulnego tworzą zawiązki zwojów przykręgosłupowych. Następnie na wysokości początkowego odcinka kręgosłupa lędźwiowego wędrują do nadnerczy płodu. Tam tworzą początkowo skupienia w korze nadnerczy, a następnie formują ich rdzeń (T Klepacka i inni). W trakcie normalnego rozwoju płodu, komórki zwojaka zarodkowego stwierdza się w nadnerczach wszystkich dzieci pomiędzy 17 a 20 tygodniem życia płodowego (J.Podłęga, 2001). Drobne skupienia guzkowe neuroblastów pozostają czasem jeszcze w korze po urodzeniu się dziecka, jednak w większości przypadków ulegają one zanikowi w okresie okołoporodowym.

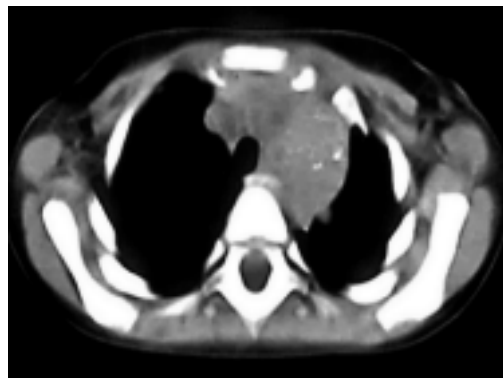
Wg opracowań Beckwitha i Perrina, w kilkuset autopsyjnych badaniach nadnerczy pochodzących z martwo urodzonych płodów lub okołoporodowo zmarłych wcześniaków jak i donoszonych noworodków stwierdzono w różnych przypadkach obecność przetrwałych guzkowych skupień neuroblastów w korze co określono mianem *neuroblastoma in situ*, choć nie oznaczało to jednoznacznie klinicznego wystąpienia nowotworu. Komórki pierwotne obwodowego układu nerwowego – neuroblasty, różnicują się w kierunku komórek zwojowych, komórek Schwanna (osłonkowych) i bardziej wyspecjalizowanych komórek chromatofinowych zdolnych do produkcji i gromadzenia katecholamin, lub tzw. komórek przyzwojowych głównych. Rola tych komórek jest różna w zależności od stopnia dojrzewania i środowiska w którym funkcjonują. Część z nich wydziela czynne aminy biogenne (neurotransmitery). Najbardziej jednoznacznymi do określenia i prześledzenia są neuroblasty

obecne w życiu płodowym w przewodzie pokarmowym, które wykazują wówczas aktywność adrenergiczną. W trakcie dojrzewania dochodzi do zmiany ich właściwości i już w okresie noworodkowym wykazują one czynność cholinergiczną. Dojrzewanie biochemiczne neuroblastów w zasadzie można określić poprzez określanie poziomu hydroksylazy tyrozynowej i  $\beta$ -hydroksylazy dopaminy czyli enzymów biorących udział w syntezie katecholamin. Obydwa enzymy wykazują podwyższony poziom w surowicy krwi pacjentów z NB (T Klepacka i inni, 2003).

NB może rozwijać się więc wszędzie tam, gdzie znajdują się embrionalne komórki części współczulnej układu autonomicznego. Najczęstsze **umiejscowienie** ogniska pierwotnego to **okolica zaotrzewnowa** (80%), **śródpiersie tylne** (15%), szyja (2-5%) i miednica (2-5%).



**Zdj. 1** Badanie CT jamy brzusznej. W jamie brzusznej widoczna jest rozległa, nieprawidłowa masa, wykazująca powierzchowne zwapnienia. Zmiana o obniżonym współczynniku pochłaniania ma charakter rozległego konglomeratu węzłowego (A. Drellich-Zbroja, 2005)



**Zdj. 2** Badanie CT klatki piersiowej. wykazuje obecność rozległej, nieprawidłowej masy guzowatej w śródpiersiu górnym od strony lewej, zawierającej drobne zwapnienia, najprawdopodobniej o charakterze

węzłowym.

Neuroblastoma jest nowotworem wieku dziecięcego, w którym występuje **mnożność nietypowych, niecharakterystycznych objawów**, takich jak: senność, brak łaknienia, bóle brzucha, bladość, osłabienie i drażliwość (W.Balwierz, 2004) oraz kaszel, duszność i anemia (A. Drellich-Zbroja, 2005). Ponadto mogą występować stany podgorączkowe, bóle kończyn i utrata masy ciała. Na uwagę zasługuje encefalopatia mózdkowa z ataksją i opsoklonią charakteryzująca się występowaniem nieregularnych ruchów gałek ocznych oraz nieskoordynowanych ruchów ciała (K.Kubica; 2003). U **starszych** pacjentów z tym zespołem, obserwuje się przewlekłe nieprawidłowości neurologiczne, zaburzenia mowy, zmiany w zachowaniu (W.Balwierz, 2004). Wnikanie guza do kanału kręgowego i ucisk rdzenia powoduje **dolegliwości bólowe**, niedowłady i porażenia kończyn. Guzy miednicy mogą uciskać pęcherz, cewkę moczową i odbytnicę. Zajęcie zwojów współczulnych śródpiersia górnego jest przyczyną zespołu Hornera (**zwężenie źrenicy, opadanie powieki, wytrzeszcz gałki ocznej**), a masa nowotworowa z powiększonymi węzłami szyi **może być** przyczyną dysfagii (K.Kubica; 2003). Objawami związanymi z nadmiernym wydzielaniem amin katecholowych są: napadowe pocenie, zaczerwienienie twarzy, bóle głowy, kołatanie serca i nadciśnienie tętnicze. Symptomami wydzielania jelitowego hormonu wazoaktywnego są wodniste biegunki, bóle brzucha i hipokalcemia. Najczęstsze objawy kliniczne w zależności od umiejscowienia guza pierwotnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Lokalizacja guza pierwotnego	Objawy kliniczne
szyja	wyczuwalny guz, objaw Hornera
oczodół i gałka oczna	wytrzeszcz gałki ocznej, guz okolicy nadoczodołowej, 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 <i>per rectum</i>

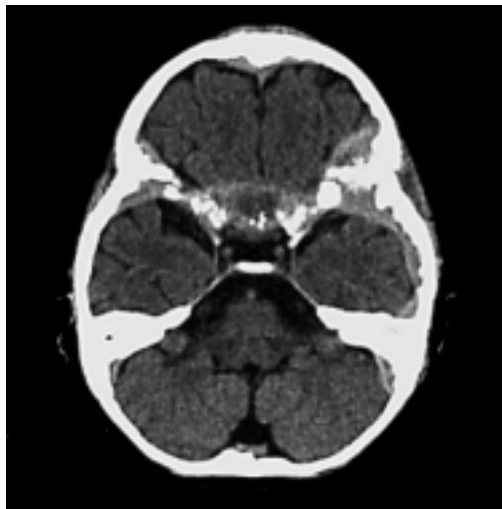
okolica przykręgosłupowa	zlokalizowany ból pleców, utykanie, osłabienie kończyn dolnych, zmniejszenie napięcia mięśniowego, zanik mięśni, osłabienie lub wzmożenie odruchów porażenia kończyn, skolioza, zaburzenie funkcji pęcherza moczowego i zwieracza odbytu
--------------------------	--

**Tabela 1** Objawy kliniczne w zwojaku zarodkowym: (W.Balwierz 2004)

W czasie porodu u około  $\frac{2}{3}$  noworodków z NB nie stwierdza się odchyleń od stanu **prawidłowego**. U części występuje choroba rozsiana z przerzutami do szpiku kostnego, wątroby i tkanki podskórnej (W.Balwierz, 2004).

Przerzuty NB stwierdza się zależnie od źródła u 60% (W.Balwierz, 2004) lub 75% (A.Drelich-Zbroja i in., 2005) pacjentów już w chwili rozpoznania i dotyczą one głównie kości, węzłów chłonnych i wątroby. Przerzuty do czaszki objawiają się często wytrzeszczem gałki ocznej z okularowym wylewem krwawym.

**Zdj. 3** Wytrzeszcz gałki ocznej z okularowym wylewem krwawym. (K Kubica, 2003)



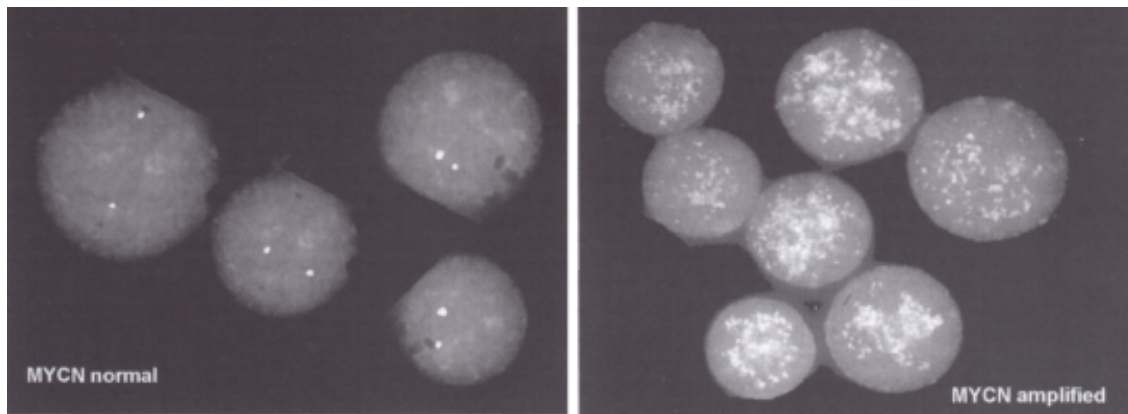
**Zdj. 4 Badanie CT głowy.** Kości podstawy czaszki oraz kości ciemieniowe wykazują nieprawidłową strukturę z cechami ich przebudowy oraz obecność drobnych zmian osteolitycznych z zatarciem śródkościa. Zmiany te najbardziej zaznaczone są w okolicy czołowej, w obrębie skrzydeł kości klinowych, przy piramidach kości skroniowych i przy guzowatości potylicznej. Na poziomie tych zmian widoczny jest obraz guza przykostnego z drobnymi spikulami kostnymi, prostopadłymi do kości czaszki, widocznymi w częściach miękkich oraz ze zmianami wewnątrzczaszkowymi przylegającymi do blaszki wewnętrznej. Zmiany te ulegają wzmocnieniu kontrastowemu (A. Drelich Zbroja 2005).

Mnogie guzki podskórne są charakterystyczne dla IV fazy podskórnej neuroblastoma u niemowląt. Zajęcie szpiku – nieraz z całkowitą jego metaplastją – **symuluje** objawy ostrej białaczki (K.Kubica, 2003).

Różnorodność obrazu klinicznego NB i odmienny przebieg tej choroby może mieć swój wyraz w wielu zaburzeniach cytogenetycznych, takich jak:

- **delecja krótkiego ramienia chromosomu 1** – alleliczna utrata krótkiego ramienia tego chromosomu jest silnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, zarówno u niemowląt jak i u dzieci starszych; delecja ta jest częściej stwierdzana u pacjentów z zaawansowaną chorobą i u tych, u których komórki guza są diploidalne,
- **utrata heterozygotyczności długiego ramienia chromosomu 14** – stwierdzana w 25-50% przypadków NB i nie łączy się ze złą prognozą,
- **naddatek długiego ramienia chromosomu 17** – daje gorsze rokowanie aniżeli w poprzednim przypadku,
- **amplifikacja genu N-MYC** – stanowiąca najsilniejszy marker **złego rokowania**, zwielokrotnienie tego genu znajdującego się 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% przypadków zaawansowanej NB, 4% – w I i II stopniu INSS oraz u 8% – w IV S.

Zawartość DNA w komórkach NB ma także silne znaczenie prognostyczne. Szczególnie u niemowląt z zaawansowaną chorobą, hiperdiploidia guza występuje z większą częstotliwością i łączy się z dobrą odpowiedzią na chemioterapię nawet wówczas, gdy guz jest nieoperacyjny. U dzieci z diploidalnym lub prawie diploidalnym indeksem DNA komórek guza istnieje większe prawdopodobieństwo rozpoznania choroby w zaawansowanym stadium o złym przebiegu.



**Zdj. 5** Uwidoczniony techniką FISH onkogen N-MYC (a) normalne komórki, (b) komórki z amplifikacją. (F.Macdonald, 2004)

Neuroblastoma cechuje się różnorodnością objawów **klinicznych**. Upodobnia się do innych chorób nowotworowych i nienowotworowych. Różnorodność obrazu klinicznego NB wynika **z różnej lokalizacji ogniska pierwotnego, towarzyszących** zaburzeń metabolicznych, **a również z wielu niecharakterystycznych** objawów spowodowanych przerzutami (W.Balwierz, 2004).

Przyjmuje się następujący międzynarodowy system klasyfikacji zwojaków (INSS):

- **Stopień I:** Guz zlokalizowany ograniczony, całkowicie usunięty, bez cech mikroskopowej pozostałości. Bez wciągnięcia węzłów chłonnych w proces nowotworowy,
- **Stopień IIA:** Guz zlokalizowany niekompletnie usunięty reprezentatywne nie przylegające węzły chłonne po tej samej stronie mikroskopowo bez zmian,
- **Stopień IIB:** Guz przekraczający środkową linię ciała, z lub bez zajęcia miejscowych węzłów chłonnych, Powiększone węzły chłonne po przeciwnej stronie muszą być mikroskopowo ujemne,
- **Stopień III:** Nie operacyjny guz jednostronny przekraczający linię środkową ciała lub bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych lub zlokalizowany guz jednostronny z zajęciem węzłów chłonnych po stronie przeciwnej lub guz w Linii środkowej,

- **Stopień IV:** Każdy guz pierwotny z rozsiewem do odległych węzłów chłonnych kości szpiku kostnego wątroby i innych narządów (z wyjątkiem zmian zdefiniowanych jako stadium IVS),
- **Stopień IVS:** Zlokalizowany guz pierwotny (jak w definicji dla stadiów I, IIA i IIB z rozsiewem do wątroby skóry, nieznacznym rozsiewem do szpiku kostnego u dzieci poniżej 1 roku życia.

Diagnostyka **rozpoczyna** się zwykle w momencie **pojawienia się** klinicznych objawów guza, co wiąże się zwykle z zaawansowanym stadium choroby (T.Klepacka i inni, 2003).

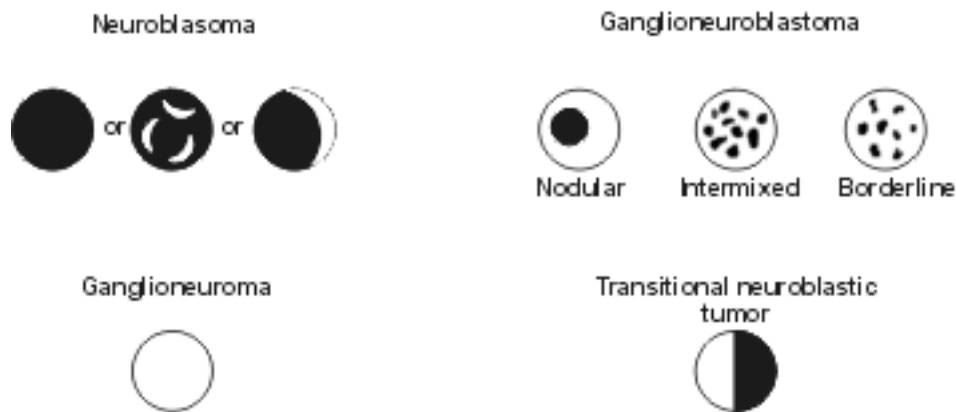
**Rozpoznanie stawiamy na podstawie :**

- badania histopatologicznego guza i zwiększonego poziomu katecholamin, oraz ich metabolitów w surowicy lub w moczu,
- poprzez stwierdzenie w szpiku kostnym komórek charakterystycznych dla neuroblastoma **z równoczesnym** stwierdzeniem podwyższonego poziomu katecholamin i ich metabolitów w surowicy lub w moczu.

NB jest jednym z kilku **nowotworów występujących u dzieci i charakteryzujących się obecnością** małych okrągłych niebieskich komórek. **Na podstawie znanych możliwości różnicowania komórek guza i zdolności ich dojrzewania histologicznie i historycznie wyróżnione zostały trzy zasadnicze typy guzów z grupy neuroblastoma (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma).**



### Components of neuroblastic tumors



**Rysunek 1** Diagram przedstawiający terminologię guzów neuroblastoma. Zaciemnione obszary reprezentują neuroblasty, nie zaciemnione obszary to komponent ganglioneuromy (modified Joshi et al: Cancer 69:2199, 1992)

Trzy wymienione typy oddają histologiczne spektrum samoistnego lub indukowanego stosowaną chemioterapią różnicowania i dojrzewania NB.(T.Klepacka i in., 2003). Do grupy guzów typu neuroblastoma należą guzy ubogopodścieliskowe zbudowane głównie z neuroblastów o różnym stopniu zróżnicowania. W neuroblastoma **niedojrzałym**, brak jest zróżnicowania w kierunku zwojowym. Czasem te drobne prawie nagojądrzaste lub zawierające śladową ilość cytoplazmy komórki, tworzą charakterystyczne układy współśrodkowe zwane pseudorozetkami. W **bardziej dojrzałych** postaciach, komórki są wyraźniej zróżnicowane w kierunku zwojowym, zawierają obfitszą cytoplazmę. Ganglioneuroblastoma jest guzem bogatopodścieliskowym, w którym występują również komórki odpowiadające morfologicznie neuroblastom, dojrzewające neuroblasty oraz w pełni dojrzałe komórki **osłonkowe (lemocyty)**. Ganglioneuroma **jest dojrzałą postacią neuroblastoma**. Zawiera dojrzałe komórki zwojowe i przeważające w większości guzów liczne komórki osłonkowe (podścieliskowe) oraz dojrzałe wypustki nerwowe.

Klasyfikacja Schimady i wsp. opiera się na ocenie dojrzałości komórek podścieliska, liczby mitoz, cech **rozpadu( może podziału jądra komórkowego)**. jądra komórkowego oraz wieku dziecka.

Duże znaczenie prognostyczne ma oznaczenie surowiczej ferrytyny i określenie liczby kopii N-MYC (przy N-MYC > 10 – rokowanie niekorzystne) (K.Kubica, 2003). Guzy NB, w których nie stwierdza się amplifikacji, ale mające niekorzystną histologię, stanowią również podgrupę o złym rokowaniu (W Balwierz i wsp., 2004).

**Lokalizacji ogniska pierwotnego, uwidocznieniu stosunków anatomicznych guza oraz ocenie przerzutów nowotworowych służą:**

- zdjęcia RTG jamy brzusznej i klatki piersiowej (częste zwapnienie w obrębie guza),
- USG, CT i MR kanału kręgowego – dla stwierdzenia przerzutów konieczne jest nakłucie szpiku w co najmniej dwóch miejscach,
- tomografia komputerowa, USG wątroby oraz miednicy małej,
- scyntygrafia kośćca – najlepiej z użyciem znakowanej jodem 123-metajodo benzylguanidyny jako markera guzów wydzielających katecholaminy (K.Kubica, 2003).



**Zdj. 6 USG jamy brzusznej:** w obrębie śródbrzusza widoczne liczne, okrągłe, hipoecho-geniczne obszary odpowiadające pakietom powiększonych węzłów chłonnych.

Zalecane badania przed rozpoczęciem leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Rodzaj badania	Uwagi
Dokładny wywiad	szczególne uwzględnienie występowania bladeści, potów, utraty masy ciała, biegunki, rozdrażnienia oraz czasu trwania tych objawów
Badanie fizykalne	z uwzględnieniem pomiaru masy ciała, wzrostu oraz ciśnienia tętniczego krwi
Badania hematologiczne NB	morfologia krwi obejmująca: stężenie hemoglobiny, liczbę erytrocytów, leukocytów i płytek krwi oraz obraz krwi obwodowej, a także badania układu krzepnięcia NB
Badania biochemiczne surowicy krwi NB	ocena funkcji nerek i wątroby, stężenie jonów, dehydrogenaza mleczanowa (IDH), ferrytyna oraz enolaza neurospecyficzna (NSE) NB
Badania moczu NB	badanie ogólne, metabolity katecholamin, kwas wanilinomigdalowy (VMA), homowaniliny (HVA) i dopamina oraz testy paskowe wykrywające albuminę, glukozę, ciała ketonowe i krew NB
Badania obrazowe NB	Scyntygrafia izotopowa: preferowane badanie z użyciem metajodoguanidyny znakowanej $J^{131/131}$ (I-MIBG $^{131/131}$ ), a w przypadku negatywnego wyniku należy wykonać scyntyografię 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 klepsydrowych), wykonanie badań obrazowych miejsc podejrzanych o obecność przerzutów NB
Ocena szpiku kostnego NB	z lewego i prawego tylnego kolca talerza biodrowego NB
Badane histopatologiczne guza NB	należy u wszystkich dzieci pobierać materiał z guza pierwotnego nawet przy obecności przerzutów, o ile pozwala na to stan ogólny dziecka, a pobranie NB 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 NB i ocenę amplifikacji onkogenu M-MYC oraz innych biologicznych i genetycznych markerów.
Badania biologiczne NB	bezwzględnie konieczne jest wykonanie badań w kierunku liczby kopii genu N-MYC oraz ploidii. Zalecane są również badania w kierunku delekcji 1p36 ilości 17q oraz w kierunku poszukiwania nowych zmian NB

**Tabela 2** Badania diagnostyczne w neuroblastoma

Przed rozpoczęciem leczenia, na podstawie wykonanych badań należy określić stopień **zaawansowania klinicznego nowotworu oraz** grupę ryzyka .

Jeżeli ze wskazań życiowych konieczne jest natychmiastowe rozpoczęcie leczenia to **pełna diagnostyka powinna być zakończona** w ciągu siedmiu dni od rozpoczęcia terapii.

**Poniższa tabeta przedstawia grupy prognostyczne, które powstały na podstawie oceny całości obrazu i analizie cech klinicznych, patologicznych i biologicznych guzów.**

INSS Stage	Age	MYCN Status	Shimada Histology	DNA Ploidy	Risk Group
1	0-21y	Any	Any	Any	Low
2A/2B*	<365d	Any	Any	Any	Low
≥365d-21y	NonAmp	Any	-	Low	
≥365d-21y	Amp	Fav	-	Low	
≥365d-21y	Amp	Unfav	-	High	
3***	<365d	NonAmp	Any	Any	Intermediate
<365d	Amp	Any	Any	High	
±365d-21y	NonAmp	Fav	-	Intermediate	
≥365d-21y	NonAmp	Unfav	-	High	
≥365d-21y	Amp	Any	-	High	
4***	<365d	NonAmp	Any	Any	Intermediate
<365d	Amp	Any	Any	High	
≥365d-21y	Any	Any	-	High	
4S**	<365d	NonAmp	Fav	>1	Low
	<365d	NonAmp	Any	=1	Intermediate
	<365d	NonAmp	Unfav	Any	Intermediate
	<365d	Amp	Any	Any	High
Biology	MYCN Status: Amplified (Amp) versus NonAmplified (NonAmp)				
Defined By:	Status onkongenu MYCN :Amplifikacja (Amp) kontra Brak Amplifikacji (NonAmp)				
	Histopatologiczna klasyfikacja Shimady :sprzyjająca (Fav) versus niesprzyjająca (Unfav)				
	Ploidia DNA : Index DNA (DI) ≥1; hypodiploidia guza (with DI <1) będą leczona jako guz DI >1 (DNA index <1 (hypodiploidia) rozpatrywane jako niekorzystna ploidy).				
* INSS 2A/2B, ** INSS 4S*** INSS 3 i 4 międzynarodowy system klasyfikacji zwojaków					

**Tabela 3** Rozkład przypisania do grup ryzyka w neuroblastoma (Children's Oncology Group Neuroblastoma Risk Group Assignment Schema UICC 2005)

Stosowanie powyższych kryteriów i prowadzenie pacjentów zgodnie z ustalonymi zasadami klasyfikacyjnymi, rozszerzonymi też o badania molekularne pozwoli w niedalekiej przyszłości na **podsumowanie** proponowanych założeń diagnostycznych (T.Klepacka i wsp., 2003).

Leczenie grupy małego ryzyka ogranicza się do operacyjnego usunięcia guza. W II **stopniu klinicznego zaawansowania** z jednostronnie zajęтыми węzłami **chłonnymi** niektórzy autorzy zalecają krótkotrwałą chemioterapię. Chorzy z objawami sugerującymi penetrację guza do kanału kręgowego wymagają szybkiej **diagnostyki** i leczenia – laminektomii i napromieniania. Szczególnie starannie należy odróżnić **IVS stopień zaawansowania klinicznego**. Postępowanie terapeutyczne w II i III stopniu zaawansowania zależy od tego czy guz jest operacyjny, czy **też** nie oraz od obecności amplifikacji onkogenu N-myc. **Przy braku**

**amplifikacji po radykalnym usunięciu ogniska pierwotnego terapię można zakończyć. Leczenie chemiczne zarezerwowane jest dla chorych ze wznową procesu nowotworowego.**

U dzieci pośredniego i dużego ryzyka stosuje się skojarzone leczenie chemiczne chirurgiczne i radioterapię. Szczególnie agresywnej chemioterapii wymaga zaawansowana choroba w III a zwłaszcza w IV stadium (K.Kubica, 2003). Obecnie zalecany w Europie protokół leczenia dzieci z NB wysokiego ryzyka składa się z:

- krótko trwającej chemioterapii indukcyjnej o dużej intensywności dawki leków w czasie, te chemioterapeutyki to (cyklofosfamid, winkrystyna, cisplatyna, etopozyd, karboplatyna), podaje się też dodatkowo G-CSF (filgrastim)
- pobrania macierzystych komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej (PBSC),
- próby całkowitej resekcji guza pierwotnego
- terapii mieloablacyjnej z następowym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych,
- radioterapii miejsca w którym znajdował się guz pierwotny.
- terapii choroby resztkowej samą izotretyniną (6 cykli Roaccutane indukujących śmierć komórki na drodze apoptozy) lub chimerycznymi przeciwciałami anti-GD2; uczulenie komórek immunokompetentnych z receptorem Fc na komórki GD2 pozytywne wywołuje odpowiedź antynowotworową (W.Balwierz, 2004).

Równolegle do leczenia przeciwnowotworowego, muszą być prowadzone różne formy terapii wspomagającej, a po zakończeniu leczenia pacjenci wymagają długotrwałej obserwacji w związku z możliwością nawrotu choroby czy wystąpieniem powikłań (W.Balwierz, 2004).

Rokowanie w NB zależy nie tylko od wieku dziecka, ale także od innych czynników – przede wszystkim genetycznych i molekularnych. Obecnie około 60% wszystkich dzieci z NB może zostać wyleczonych. Wyniki leczenia niemowląt w I-III stopniu za względu na cechy biologiczne guza są dobre. U części niemowląt obserwuje się samoistną regresję choroby.

Jednakże pomimo stosowania coraz intensywniejszych programów chemioterapii łącznie z radykalnymi operacjami i przeszczepami komórek krwiotwórczych, **rokowanie** w leczeniu dzieci powyżej 1 roku życia w IV stopniu zaawansowania i w II i III stopniu z obecnością amplifikacji genu N-MYC stanowiących 50% wszystkich dzieci z NB, są nadal niepomyślne. Tylko około  $\frac{1}{3}$  dzieci należących do tej grupy uzyskuje długie przeżycie (W.Balwierz, 2004). Wyniki leczenia **oceniane są jako dobre** w I, II i IVS stopniu zaawansowania klinicznego. Niestety liczba chorych w wyżej wspomnianych stadiach jest niewielka i na negatywne statystyki terapii neuroblastoma wpływają znacząco rezultaty leczenia chorych wysokiej grupy ryzyka, u której występuje **jedynie 0-40% długoletnich** przeżyć (K.Kubica, 2003). Nowe strategie leczenia mają na celu poprawienie tych rezultatów.