

Preživetje otrok z neuroblastomom, zdravljenih v Sloveniji v dveh obdobjih

Survival of children with neuroblastoma treated at the Institute of oncology in Ljubljana in two periods

Jasna Perkovič, Katja Petruša, Mojca Berlec, Lorna Zadravec-Zaletel, Berta Jereb

Onkološki inštitut v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Jasna Perkovič, Dobje 13, Zasip, 4260 Bled

Ključne besede:

otrok; neuroblastom; preživetje; napovedni dejavniki

Key words:

child; neuroblastoma; survival; prognostic factors

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014; 83: 209–16

Prispelo: 23. nov. 2012,
Sprejeto: 27. nov 2013

Izvilleček

Izhodišča: Neuroblastom je maligni tumor simpatičnega živčevja in predstavlja približno 5 odstotkov malignomov v otroški dobi. Namen raziskave je bil primerjati preživetje bolnikov z neuroblastomom, zdravljenih v Sloveniji od leta 1994 do 2007, s preživetjem bolnikov z neuroblastomom, ki so se zdravili med letoma 1980 in 1993, ter analizirati vpliv različnih dejavnikov na preživetje. Hipoteza je bila, da se je preživetje otrok, zdravljenih v obdobju 1994–2007, izboljšalo.

Metode: V retrospektivno raziskavo je bilo vključenih 78 bolnikov z neuroblastomom, ki so se zdravili na Univerzitetni pediatrični kliniki in Onkološkem inštitutu v Ljubljani od leta 1980 do 2007. Seznam in osnovni podatki bolnikov so bili pridobljeni iz Registra raka Republike Slovenije. Podatki o bolnikih, značilnostih tumorjev in poteku zdravljenja so bili zbrani s pregledom popisov bolezni.

Rezultati: Od 78 otrok z neuroblastomom vključenih v raziskavo, je živih 39 (50 %) oseb. Umrlo je 39 (50 %) bolnikov, od tega 23 (29,5 %) bolnikov med primarnim zdravljenjem, 15 (19,2 %) ob recidivu bolezni, pri enem (1,3 %) bolniku pa vzrok smrti ni znan. Preživetje glede na stadij bolezni, umeščenost in velikost primarnega tumorja se je v obdobju 1994–2007 v primerjavi z obdobjem 1980–1993 izboljšalo, medtem ko se preživetje glede na starost ob diagnozi in obseg operacije v obeh obdobjih ni statistično značilno razlikovalo.

Zaključek: Raziskava je pokazala, da se je po letu 1994 preživetje bolnikov z neuroblastomom v primerjavi z zdravljenimi pred tem, izboljšalo. Najpomembnejši napovedni dejavniki so bili v obeh obdobjih stadij bolezni, starost bolnika in velikost tumorja ob diagnozi.

Abstract

Background: Neuroblastoma is a malignant tumor of the sympathetic nervous system, representing about 5 % of all childhood malignancies. The aim of our study was to compare the survival of neuroblastoma patients treated in Slovenia in two time periods, 1994–2007 and 1980–1993, and analyze the influence of different factors on survival. The hypothesis was that there has been an improvement in the survival of neuroblastoma patients treated after 1994.

Methods: Seventy-eight neuroblastoma patients, treated at the Department of Pediatrics and at the Institute of Oncology in Ljubljana in the period 1980–2007 were included in the retrospective study. The list of patients and their basic data were collected from the Cancer Registry of Slovenia. Further data about the patients, tumor characteristics and treatment were collected from patients' records.

Results: Thirty-nine (50 %) out of seventy-eight neuroblastoma patients included in the study are alive; of the 39 (50 %) dead, 23 (29.5 %) died during primary tumor treatment, 15 (19.2 %) died after recurrent disease, and the cause of death in one (1.3 %) patient remained unknown. The sur-

vival rates according to stage of disease, site of primary tumor and tumor size have improved in children treated after 1994, as compared to those treated before 1994. The most important factors influencing the prognosis in both time periods were stage of disease, patients' age and tumor size at diagnosis while there was no statistical

difference in survival according to age at diagnosis and the extent of surgery.

Conclusions: The retrospective study confirmed our hypothesis that the survival of our patients treated after 1994 was better than the survival of those treated before. The most important prognostic factors in both periods were stage of the disease, age at diagnosis and tumor size.

Uvod

Nevroblastom je maligni tumor, ki vznikne iz matičnih celic simpatičnega živčnega sistema. Je najpogostejši tumor pri dojenčkih in drugi najpogostejši solidni tumor za malignimi neoplazmami centralnega živčnega sistema v otroški dobi. Spada med periferne primitivne neuroepitelne tumorje (PNET). Največ primerov (80–90 %) se pojavi pri otrocih, mlajših od petih let, povprečna starost ob diagnozi pa je dve leti. Vznikne lahko kjer koli v simpatičnem živčnem sistemu, najpogosteje v trebuhu (kar polovica od teh v nadledvičnici). Raste zelo hitro in zaseva limfogeno in hematogeno v kostni mozeg, kosti, jetra, orbito, podkožje in možgane. Nevroblastom je lahko tudi prirojen in razseva v posteljico.^{1,2}

Klinični potek bolezni je zelo raznolik. V zadnjih letih so spoznali več bioloških dejavnikov, ki so povezani z napovedjo izida bolezni, in tako določili skupine bolnikov z različnim preživetjem.³ Namen tega je predvsem bolj prirejeno zdravljenje z ozirom na te dejavnike tveganja, to je zmanjšanje zdravljenja pri skupini z nizkim tveganjem in bolj intenzivno zdravljenje pri skupini bolnikov z visokim tveganjem. Najpomembnejša napovedna dejavnika sta še vedno starost bolnika in stadij bolezni ob diagnozi.^{4,5}

Diagnoza in stadij bolezni sta bila postavljena na podlagi naslednjih preiskavnih metod: slikovnih, hematoloških, biokemičnih, citoloških in histoloških.

Osnovne vrste zdravljenja nevroblastoma so kemoterapija, operacija, radioterapija in kombinacija le-teh. V obdobju pred letom 1980 so kemoterapevtske sheme vključevale dva do tri citostatike, to je vinkristin in ciklofosamid sama ali v kombinaciji z aktinomicinom-D oziroma adriamicinom. Po

letu 1980 so se uporabljale kemoterapevtske sheme, ki so vključevale kombinacijo štirih in več citostatikov, uvajali pa so tudi nove citostatike (dakarbazin, cisplatin, etopozid, tenipozid in drugi). V začetku 80. let so pričeli bolnike z visokim tveganjem z nevroblastomom zdraviti s presaditvijo kostnega mozga, po letu 1990 pa se je pri zdravljenju začela uveljavljati shema izotop J-131, vezan na meta-jod benzilgvanidin.¹ V novejšem obdobju je bila po letu 2000 v uporabi kemoterapevtska shema NB 97 (vindezin, karboplatin, etopozid, vinkristin, dakarbazin, adriamicin, ifosfamid), po letu 2005 pa shema HR-NBL 1/ESIOP (vinkristin, etopozid, karboplatin, cisplatin, endoxan). Bolniki z razširjeno boleznijo so kot vzdrževalno zdravljenje prejemali tudi 13-cis-retinoično kislino.

Preživetje otrok z nevroblastomom, zdravljenih na Univerzitetni pediatrični kliniki in Onkološkem Inštitutu v Ljubljani v obdobju od leta 1980 do 1993 ni bilo statistično značilno različno od preživetja bolnikov, zdravljenih med letoma 1970 in 1979 ($p = 0,46$),¹ zato je bil namen naše analize primerjati le preživetje bolnikov, zdravljenih med letoma 1980 in 1993 (*prvo obdobje*), s preživetjem bolnikov, zdravljenih med letoma 1994 do 2007 (*drugo obdobje*).

Metode

V retrospektivno raziskavo so bili vključeni bolniki z nevroblastomom, zdravljeni na Univerzitetni pediatrični kliniki in Onkološkem inštitutu v Ljubljani v obdobju 1980–2007. Opravili smo analizo preživetja otrok, zdravljenih v obdobju 1994–2007 in jo primerjali z analizo preživetja v prejšnjem

obdobju (1980–1993), ki je bila opravljena že leta 1995.

Od slikovnih preiskav se uporablja ultrazvok, računalniška tomografija, scintigrafija telesa z J-131 meta-jod benzilgvanidinom (J-131 MIBG), pregledna rentgenska slika pljuč, pregled kostnega mozga, od biokemičnih preiskav pa kateholamini v serumu in urinu, feritin, laktat dehidrogenaza (LDH) in nevron specifična enolaza (NSE) v serumu, N-Myc ter indeks DNA.

Pri delu smo uporabili statistične metode analize preživetja. Za oceno porazdelitve dobe preživetja celotne skupine bolnikov in tudi posameznih podskupin, v katere so bolniki razdeljeni glede na določen napovedni dejavnik, je bila uporabljena Kaplan-Meierjeva metoda. Statistično pomembni so bili dejavniki, pri katerih je bila stopnja tveganja (p vrednost) pri Mantel-Coxovem testu manjša od 0,05.

Bolniki

V raziskavo je bilo vključenih 52 otrok, zdravljenih v prvem obdobju (1980–1994), in 26 otrok, zdravljenih v drugem obdobju (1994–2007), skupno 78 otrok. Od tega je bilo 44 (56,4 %) dečkov in 34 (43,6 %) deklic.

V obeh obdobjih je bilo ob odkritju največ bolnikov v stadiju IV (42,3 % – 33/78), najmanj pa v stadiju IVs (3,8 % – 3/78). V stadiju I je bilo odkritih 19 bolnikov – 24,4 %, v

stadiju II 10 bolnikov – 12,8 % in v stadiju III 13 bolnikov – 16,7 %.

Sprejeta je bila tudi novejša klasifikacija v stadije na osnovi histološkega tipa,⁷ vendar smo tudi za tumorje bolnikov, ki so zboleli v novejšem obdobju, uporabili isto klasifikacijo kot v prvem obdobju, zato da je bila možna primerjava.

Najpogostejša umestitev primarnega tumorja v obeh obdobjih je bila v nadledvični žlezi in sicer kar v 36 primerih (46,2 %), pri 14 bolnikih (17,9 %) je bil tumor v retroperitonealnih ganglijih, pri 12 (15,4 %) pa je bil izvor tumorja v trebuhu, vendar natančne umestitve ni bilo možno opredeliti. V 10 primerih (12,8 %) je bil primarni tumor v mediastinumu, pri 5 (6,4 %) pa v področju prsnega koša in trebuha. Pri enem bolniku (1,3 %) je bil primarni tumor v orbiti.

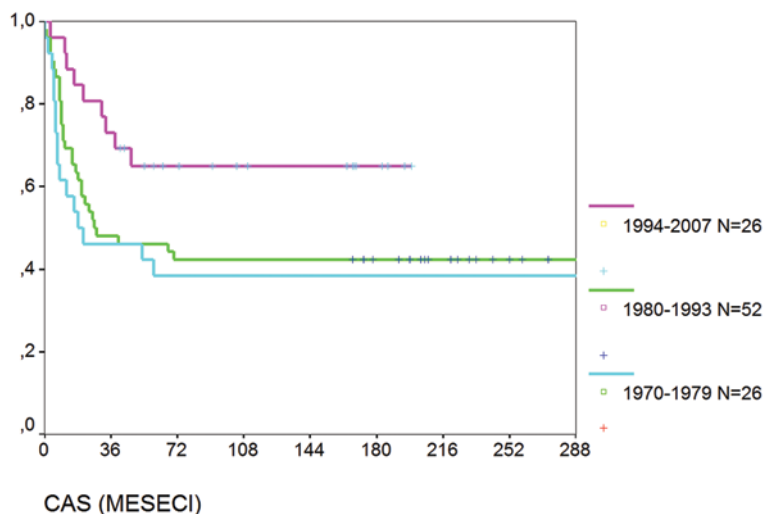
Pri 33 otrocih s stadijem IV ob diagnozi so bili razsevki najpogosteje umeščeni v kostnem mozgu (80 % – 26/33) in v kosteh (40 % – 13/33), manj pogosto pa v pljučih (20 % – 6/33), jetrih (17 % – 5/33), bezgavkah in orbiti po (14 % – 4/33), testisu (9 % – 3/33) in podkožju v (3 % – 1/33). Umestitev razsevov je bila primerljiva pri bolnikih obeh obdobjih.

Zdravljenje

V prvem obdobju je bilo zdravljenih samo s kemoterapijo (KT) 6 (11,5 % – 6/52) bolnikov, samo z radioterapijo (RT) 2

Tabela 1: Na podlagi sistema razvrščanja nevroblastoma v stadije po Evansovi⁶ so bili tumorji v obeh obdobjih razvrščeni v naslednje stadije:

		1980–1993	1994–2007	Skupaj	%
Stadij I	Tumor omejen na organ ali tkivo izvora	12	7	19	24,4
Stadij II	Tumor z regionalnim širjenjem, ki ne sega preko mediane črte	6	4	10	12,8
Stadij III	Tumor z regionalnim širjenjem, ki sega preko mediane; stadij bolezní I ali II s prizadetostjo bezgavk obojestransko	11	2	13	16,7
Stadij IV	Tumor z oddaljenimi metastazami v kostni mozeg, kost, bezgavke, parenhimske organe in mehka tkiva	22	11	33	42,3
Stadij IV-s	Lokaliziran primarni tumor in diseminirana bolezen omejena na jetra, kožo in kostni mozeg; starost pod leto dni	1	2	3	3,8
Skupaj		52	26	78	100,0



Slika 1: Preživetje bolnikov z nevroblastomom po obdobjih.

(0,4 % – 2/52) in samo z operacijo (OP) 10 (19 % – 10/52) bolnikov. Kombinirano zdravljenje (KT + OP oz. KT + RT oz. KT + OP + RT) je prejelo 32 (61,5 % – 32/52) bolnikov, od tega sta bila 2 (3,8 % – 2/52) zdravljeni tudi z J-131 MIBG, en od teh dveh pa je imel tudi avtologno presaditev kostnega mozga. Spontano je tumor izginil pri dveh (3,8 % – 2/52) bolnikih.

V drugem obdobju je bilo operiranih 7 (27 % – 7/26) bolnikov, samo s kemoterapijo sta bila zdravljeni 2 (7,7 % – 2/26) bolnika, samostojne radioterapije pa ni prejemal nihče. Kombinirano (KT + OP oz. KT + RT oz. KT + OP + RT) je bilo zdravljenih 13 (50 % – 13/26) bolnikov, od tega so 5 (19,2 % – 5/26) avtologno presadili kostni mozeg, dodatno pa so 3 (11,5 % – 3/26) pre-

jemali retinoično kislino. Spontano je tumor izginil pri 4 (15,4 % – 4/26) bolnikih.

Rezultati

Od celotne skupine 78 bolnikov je ostalo živih 39 (50 %). Umrlo je 39 (50 %) bolnikov, 23 (29,5 %) med primarnim zdravljenjem, zaradi napredovanja bolezni 20 (25,6 %) ali zapletov zdravljenja 3 (3,8 %). 13 (16,7 %) bolnikov je umrlo zaradi recidiva bolezni (N = 7 oz. 9 % v prvem in N = 6 oz. 7,7 % v drugem obdobju). V prvem obdobju sta 2 (2,6 %) bolnika umrli zaradi akutnih zapletov med zdravljenjem recidiva. Vzrok smrti pri enem bolniku ni znan.

Umrljivost je bila največja prvo leto od diagnoze, petletno preživetje v obdobju 1980–1993 je bilo 48 % (25/52) in v obdobju 1994–2007 65 % (17/26). Ugotovljena je bila značilna statistična razlika v preživetju ($p = 0,0276$) med prvim in drugim obdobjem.

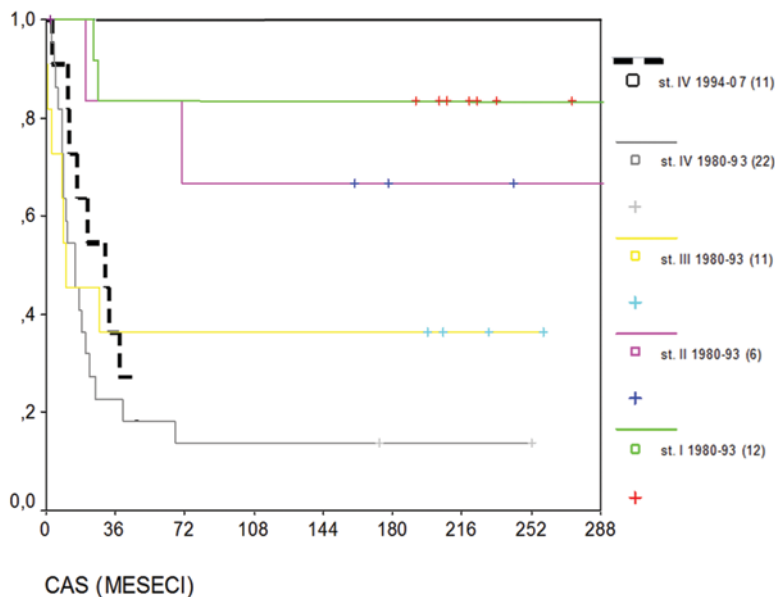
V drugem (1994–2007) obdobju je bilo preživetje bolnikov v vseh stadijih bolezni boljše kot v prvem obdobju.

Vsi trije bolniki (3,8 % – 3/78) od celotne opazovane skupine s stadijem IVS so preživeli. En bolnik je bil v prvem obdobju (1,9 % – 1/52) in 2 v drugem obdobju (7,7 % – 2/26). Preživetje bolnikov s stadijem IVS je v obeh obdobjih 100 %.

Preživetje bolnikov s stadijem I (27 % – 7/26), II (15,4 % – 4/26), in III

Tabela 2: Način zdravljenja glede na stadij bolezni.

Način zdravljenja	Stadij I		Stadij II		Stadij III		Stadij IV		Stadij IV-s		Skupaj št. bolnikov	
	1.obd	2.obd	1.obd	2.obd	1.obd	2.obd	1.obd	2.obd	1.obd	2.obd	1.obd	2.obd
OP	10	5		2							10	7
RT			2								2	
KT					2		3	2	1		6	2
KT + RT			0		2		5 [#]	2 ^{**}			7	2
OP + KT			2	2	3	1	5 ^{##}	2			10	5
OP + KT + RT			2		4	1 [*]	9 ^{###}	5 ^{***}			15	6
spontano izginotje tumorja	2	2								2	2	4
Skupaj	12	7	6	4	11	2	22	11	1	2	52	26

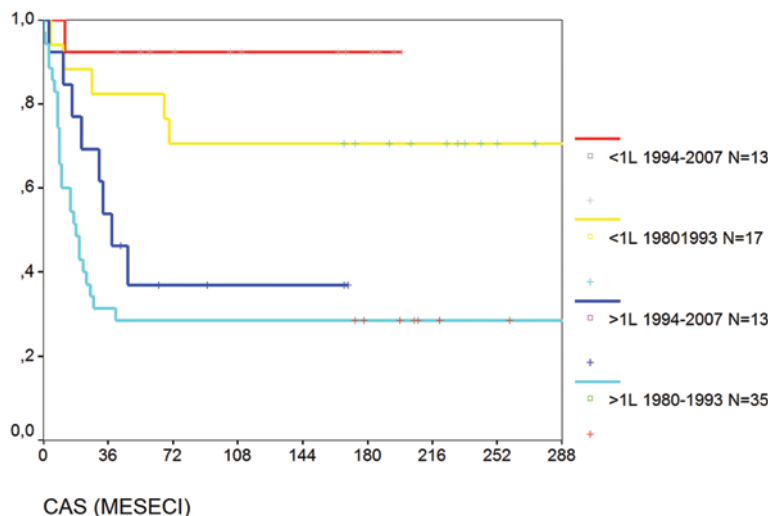


Slika 2: Preživetje bolnikov z nevroblastomom glede na stadij v obeh obdobjih.

(7,7 % – 2/26), zdravljenih v letih 1994–2007, je bilo boljše ($p = 0,015$) kot pri tistih, ki so bili zdravljeni prej. Vsi so preživelji (100-odstotno preživetje).

Pri 6 bolnikih (2 v prvem in 4 v drugem obdobju) od skupno 42 bolnikov (14 % – 6/42) je tumor spontano izginil. V prvem obdobju sta oba bolnika s spontanizginotjem tumorja bila v stadiju I, v drugem obdobju pa sta bila 2 v stadiju I in 2 v stadiju IVs. Ob postavitvi diagnoze so bili vsi mlajši od dveh mesecev. Pri 6 bolnikih od ostalih 27 s stadijem I, II in III v prvem obdobju tumor ni bil odstranjen; 2 bolnika sta imela mediastinalni tumor stadija II, 4 bolniki s stadijem III niso bili operirani, bodisi zaradi zapletov ali napredovanja bolezni med KT pred ope-

Slika 3: Preživetje bolnikov z nevroblastomom glede na starost ob diagnozi v obeh obdobjih.



racijo. Preostalih 11 bolnikov s stadijem I, II in III v novejšem obdobju je bilo operiranih. Vsi so preživelji. V obdobju 1980–1993 sta od 11 bolnikov s stadijem I ob diagnozi umrla dva (9 % – 2/11), od 7 bolnikov s stadijem II dva (28,5 % – 2/7), od 11 bolnikov s stadijem III pa jih je umrlo 7 (63 % – 7/11).

Preživetje bolnikov s stadijem IV je bilo zelo slabo in v obeh skupinah slabše ($p = 0,0000$) od preživetja bolnikov z lokaliziranim tumorjem.

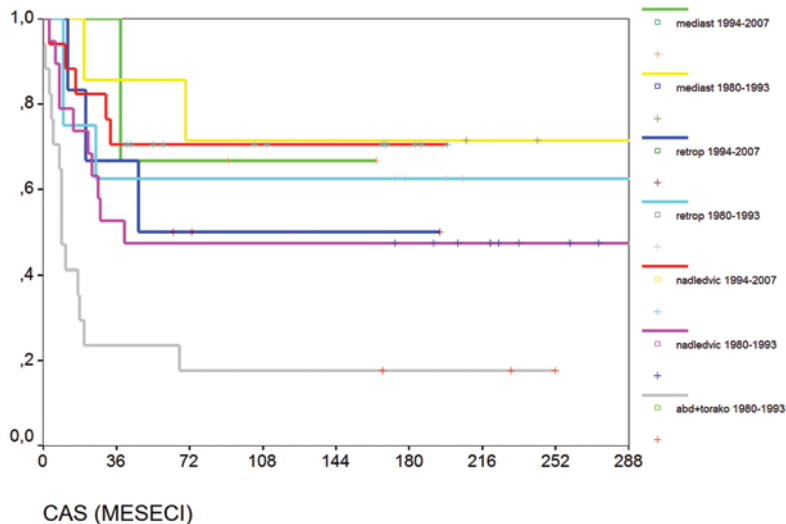
Od bolnikov s stadijem IV so preživelji 4 (12 % – 4/33), in sicer v prvem obdobju 2 (9,1 % – 2/22) in v drugem obdobju prav tako 2 bolnika (18,2 % – 2/11). V prvem obdobju je imel eden od teh bolnikov aneuploidni tumor, nizke vrednosti tumorskih označevalcev, ob postavitvi diagnoze je bil star manj kot 1 leto (10 mesecev), drugi bolnik ni imel napovedno ugodnih dejavnikov za preživetje. V drugem obdobju sta bila 2 bolnika, ki sta preživelja 27 in 36 mesecev brez recidiva, zdravljeni s kemoterapijo pred operacijo, z operacijo, avtologno presaditvijo kostnega mozga in obsevanjem ležišča tumorja. Kot vzdrževalno zdravljenje sta prejela 13-cis-retinoično kislino. Ob postavitvi diagnoze sta bila stara 12 in 17 mesecev.

Preživetje bolnikov, starih manj kot eno leto, je bilo statistično značilno ($p = 0,0001$) boljše od tistih, ki so bili ob diagnozi starejši od enega leta, in to v obdobju 1980–1993 ($p = 0,0030$) in v obdobju 1994–2007 ($p = 0,0052$).

Izboljšanje preživetja v obdobju 1994–2007 glede na preživetje v obdobju 1980–1993 je opazno, vendar ni statistično značilno.

Na grafu je videti pozen padec krivulje (obdobja 1980–1993) pri otrocih, mlajših od enega leta, zaradi dveh smrti. Ena deklica s stadijem IV je umrla zaradi poznega napredovanja bolezni, ena s stadijem II pa zaradi metastaz v bezgavkah, jetrih in kostnem mozgu.

Najslabše petletno preživetje (25 %) so imeli bolniki s primarnim tumorjem v trebuhu, pri katerem zaradi njegove velikosti ni bil opredeljen organ, iz katerega izvira, in tisti s primarnim tumorjem v predelu prsnega koša in trebuha (29 %) ($p = 0,0006$). Obe



Slika 4: Preživetje bolnikov z nevroblastomom glede na umestitev primarnega tumorja v obeh obdobjih.

opredelitvi najdemo le v obdobju 1980–1993, v drugem obdobju jih nismo ugotovili.

Nekoliko boljše preživetje so imeli bolniki s primarnim tumorjem v retroperitonealnem prostoru (50 % oz. 65 %) in v nadledvičnici (57 % oz. 70 %). Najboljše preživetje pa so imeli bolniki s primarnim tumorjem v mediastinu (pribl. 70 %). Preživetje pri teh umestitvah ni bilo bistveno različno med obema obdobjema.

Preživetje bolnikov z velikostjo primarnega tumorja pod 5 cm je bilo v obeh obdobjih boljše od tistih z večjim tumorjem. Preživetje se je po letu 1994 izboljšalo tako pri bolnikih z velikostjo tumorja pod 5 cm kot tudi pri bolnikih z velikostjo tumorja nad 5 cm ($p = 0,0893$). Pred letom 1994 je bilo več bolnikov z velikostjo primarnega tumorja nad 5 cm (71,2 % – 37/52) kot po letu 1994 (61,5 % – 16/26).

Pri 20 (38,5 % – 20/52) bolnikih v obdobju 1980–1993 in 8 (30,8 % – 8/26) bolnikih v obdobju 1994–2007 primarni tumor z operacijo ni bil odstranjen.

Preživetje vseh bolnikov, ki so imeli popolno odstranitev primarnega tumorja z operacijo (42,3 % – 33/78), ni bilo statistično značilno boljše od preživetja bolnikov z mikroskopskim ali makroskopskim ostankom tumorja po operaciji (21,8 % – 17/78) ($p = 0,228$).

Preživetje tistih, ki so jim popolno odstranili tumor (42,3 % – 33/78), pa je bilo statistično značilno boljše ($p = 0,002$) od preživetja vseh ostalih bolnikov, to je tistih z

mikro in makro ostankom (21,8 % – 17/78), brez OP (32 % – 25/78) in samo z biopsijo (3,8 % – 3/78).

V skupini otrok, zdravljenih v obdobju 1980–1993, je bilo preživetje tistih, ki so imeli popolno odstranitev tumorja (40,4 % – 21/52) glede na tiste, ki so imeli mikro ali makro ostanek (21,1 % – 11/52) značilno boljše ($p = 0,001$). V skupini iz obdobja 1994–2007 pa preživetje tistih, ki so imeli popolno odstranitev tumorja (46,1 % – 12/26) glede na tiste, ki so imeli mikro ali makro ostanek (23,1 % – 6/26), ni bilo značilno boljše ($p = 0,075$).

V obdobju 1980–1993 je od dveh otrok, pri katerih je po operaciji ostal makroskopski ostanek tumorja, preživel en otrok, v novejšem obdobju sta od 4 otrok z makroskopskim ostankom po operaciji živa 2. Vsi preživeli so imeli bolezen s stadijem I ali II.

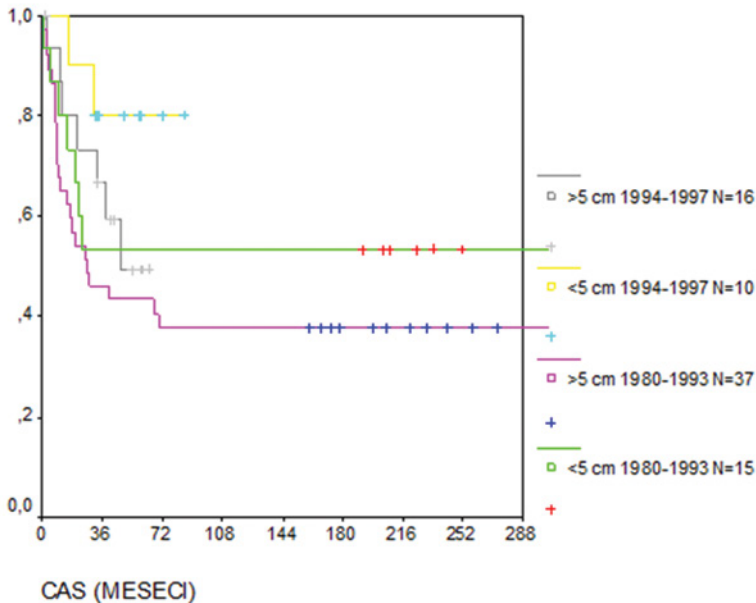
Razpravljanje in zaključki

Z analizo preživetja otrok z nevroblastomom, zdravljenih na Univerzitetni pediatrični kliniki in Onkološkem inštitutu v Ljubljani v letih 1994–2007, ugotavljamo, da se je v tem obdobju preživetje statistično značilno izboljšalo ($p = 0,0276$) v primerjavi z otroki, zdravljenimi pred tem. Preživetje otrok z nevroblastomom (65 % – 17/26), zdravljenih v letih 1994–2007, ne zaostaja za preživetjem otrok z nevroblastomom, zdravljenih v drugih državah v Evropi.⁸

V obeh opazovanih obdobjih se preživetje bolnikov s stadijem VIs ne razlikuje, saj so vsi bolniki preživeli.

Preživetje bolnikov s stadijem I, II in III, zdravljenih v letih 1994–2007, je bilo boljše ($p = 0,0152$) kot pri tistih s stadijem I, II in III, ki so bili zdravljeni prej. V drugem obdobju so vsi bolniki s stadijem I, II ali III preživeli.

Preživetje bolnikov s stadijem IV je bilo zelo slabo in v obeh skupinah slabše ($p = 0,0000$) od preživetja bolnikov z lokaliziranim tumorjem. Pri napredovali bolezni (stadij IV) nismo ugotovili statistično značilnega izboljšanja. Podobne rezultate navajajo tudi druge evropske študije.^{9–15} Eden od vzokov za slabo preživetje bolnikov z nevroblastomom z visokim tveganjem je stranska



Slika 5: Preživetje bolnikov z nevroblastomom glede na velikost primarnega tumorja v obeh obdobjih.

linija nevroblastomskih celic, ki imajo značilnosti zarodnih celic. Te celice so zelo odporne na konvencionalno zdravljenje in so odgovorne za ponovitev bolezni.^{20,21}

V drugem obdobju je 19,2 % (5/26) bolnikov prejelo mieloablativno zdravljenje in zdravljenje z avtologno presaditvijo kostnega mozga, v prvem pa samo 3,8 % (2/52). Od tega so v drugem obdobju dodatno prejeli 3 bolniki vzdrževalno zdravljenje s 13-cis-retinoično kislino. Trenutno vzdrževalno zdravljenje v veljavi s 13-cis-retinoično kislino kot dopolnilo kemoterapiji za bolnike z nevroblastomom z visokim tveganjem, izboljša preživetje za 35 %, vendar pa je petletno preživetje še vedno pod 40 %.^{17,18,21,22} Poteka kar nekaj kliničnih študij z bolniki, pri katerih poteka imunološko zdravljenje nevroblastoma s protitelesi ali z imunskimi celicami, ki obetajo odlične rezultate in dajejo novo upanje za bolnike z visokim tveganjem.¹⁹

Izrazita je razlika med ugotovitvijo umeščenosti bolezni po obdobjih. V novejšem obdobju nismo ugotavljali neopredeljene umestitve primarnega tumorja v predelu med prsnim košem in trebuhom in v trebuhu, kot smo to ugotovili pri 17 bolnikih v prvem obdobju, ti pa so imeli statistično značilno ($p = 0,0006$) slabše preživetje kot vsi ostali. Lahko torej sklepamo, da je prav ta skupina bolnikov največ prispevala k razliki v preživetju v obeh obdobjih, saj je ime-

lo 14 od 17 bolnikov tumor, ki je bil večji od 5 cm (82,3 % – 14/17). Ti pa imajo statistično značilen vpliv na slabše preživetje bolnikov v primerjavi s tistimi z manjšim tumorjem. Verjetno je k večjemu odstotku bolnikov z manjšo velikostjo tumorjev v drugem obdobju prispevala tudi boljše diagnosticiranje oz. večja dostopnost diagnostičnih sredstev. Znižanje incidence umestitve v trebuhu v kasnejših obdobjih in s tem izboljšanje preživetja v povezavi z napredkom v slikovni diagnostiki navaja tudi italijanska raziskava.¹⁶

Stadij bolezni, starost bolnika, umestitev in velikost tumorja v času diagnoze so najpomembnejši napovedni dejavniki v obeh opazovanih obdobjih.^{4,5,19} V drugem obdobju pa je pomembna tudi sama biologija tumorja (izražanje MYNC, ploidnost DNA, histološke značilnosti).

Nevroblastom, drugi najpogostejši solidni tumor otroške dobe, ostaja velik izziv za raziskovalce. Njegovo heterogeno obašanje, od spontane regresije do neizbežnega napredovanja bolezni, zahteva natančno ocenitev tumorja. Predvsem skupina z visokim tveganjem nima pomembnega izboljšanja napovedi izida ne v naši raziskavi, ne drugod po svetu.²²

Novo raziskave so tako usmerjene v zgodnejše odkrivanje bolezni in odkrivanje preostalih ostankov po primarnem zdravljenju, poskus spremembe biološkega poteka, definiranje novih napovednih označevalcev in v razvoj novih terapevtskih možnosti s tarčnim zdravljenjem. Individualno profiliranje bioloških značilnosti tumorja in natančna genska analiza bi v prihodnosti tako lahko omogočila individualno naravnano zdravljenje.^{23,24}

Razlaga v tekstu uporabljenih kratic

- PNET – primitivni neuroepitelijski tumor
- J-131 MIBG – J-131 meta-jod benzilguanidin
- LDH – laktat dehidrogenaza
- NSE – nevron specifična enolaza
- KT – kemoterapija
- RT – radioterapija
- OP – operacija
- HBI – obsevanje polovice telesa

Literatura

- Zdravec Zaletel L. Preživetje bolnikov z neuroblastomom v različnih časovnih obdobjih [magistrsko delo]. Ljubljana : samozaložba; 1995.
- Kumar V, Cotran R, Robbins S. Basic pathology. 7th edition. Philadelphia: Saunders; 2003.
- Bagatell R, Beck-Popovic M, London WB, Zhang Y, Pearson AD, Matthay KK, et al. International Neuroblastoma Risk Group. Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group database. *J Clin Oncol* 2009; 27: 365–70.
- Pohar Perme M, Jereb B. Trends in survival after childhood cancer in Slovenia between 1957 and 2007. *Pediatr Hematol Oncol* 2009; 26: 275–286
- Normand C, Michon J, Janoueix-Lerosey I, Delattre O, Schleiermacher G. Pharmacol. Genetic alterations in neuroblastoma and their usefulness for clinical management. *Bull Cancer* 2011; 98: 477–88.
- Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma: children's cancer study group A. *Cancer* 1971; 27: 374–8.
- Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (The Shimada System). *Cancer* 1999; 86: 364–72.
- Sankila R, Martos Jiménez MC, Miljus D, Pritchard-Jones K, Steliarova-Foucher E, Stiller CA. Geographical comparison of cancer survival in European children (1988–1997): report from the ACCIS project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1972–80.
- Bernstein ML, Leclerc JM, Bunin G, Brisson L, Robison L, Shuster J, et al. A population-based study of neuroblastoma incidence, survival, and mortality in North America. *J Clin Oncol* 1992; 2: 323–9.
- Cotterill SJ, Pearson ADJ, Pritchard J, Foot ABM, Roald B, Kohler JA, et al. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: Results of the European Neuroblastoma Study Group Survey 1982/1992. *Eur J Cancer* 2000; 36: 901–8.
- Spix C, Aareleid T, Stiller C, Magnani C, Kaatsch P, Michaelis J. Survival of children with neuroblastoma: Time trends and regional differences in Europe, 1978–1992. *Eur J Cancer* 2001; 37: 722–9.
- Spix C, Pastore G, Sankila R, Stiller CA, Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System Project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2081–91.
- Schroeder H, Wachter J, Larsson H, Rosthøj S, Rechnitzer C, Petersen BL, et al. Unchanged incidence and increased survival in children with neuroblastoma in Denmark 1981–2000: A population-based study. *Br J Cancer* 2009; 100: 853–7.
- Conte M, Parodi S, De Bernardi B, Milanaccio C, Mazzocco K, Angelini P, et al. Neuroblastoma in adolescents: The Italian experience. *Cancer* 2006; 106: 1409–17.
- Garaventa A, Boni L, Lo Piccolo MS, Tonini GP, Gambini C, Mancini A, et al. Localized unresectable neuroblastoma: results of treatment based on clinical prognostic factors. *Ann Oncol* 2002; 13: 956–64.
- Haupt R, Garaventa A, Gambini C, Parodi S, Cangelini G, Casale F, et al. Improved Survival of Children With Neuroblastoma Between 1975 and 2005: A Report of the Italian Neuroblastoma Registry. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2331–8.
- Sung KW, Ahn HS, Cho B, Choi YM, Chung NG, Hwang TJ, et al. Efficacy of tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in patients over 1 year of age with stage 4 neuroblastoma: the Korean Society of Pediatric Hematology-Oncology experience over 6 years (2000–2005). *J Korean Med Sci* 2010; 25: 691–7.
- Yalçın B, Kremer LC, Caron HN, van Dalen EC. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5):CD006301.
- National Cancer Institute: PDQ® Neuroblastoma Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute Mar 2013. Dosegljivo na: <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/neuroblastoma/HealthProfessional>.
- Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet* 2007 369: 2106–2120.
- Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 1999 341: 1165–1173.
- Saarinen-Pihkala UM, Jahnukainen K, Wikstrom S, et al. Ultrahigh-risk group within the high-risk neuroblastoma category. *J pediatr Hematol Oncol* 2013; 35: e254–259
- Mugishima H. Current status of molecular biology and treatment strategy for neuroblastoma. *Int J Clin Oncol* 2012; 17: 189
- Kamijo T, Nakagawara A. Molecular and genetic basis of neuroblastoma. *Int J Clin Oncol* 2012; 17: 190–195.