



NEUROBLASTOMA

Írta:

Dr. Benyó Gábor

Dr. Garami Miklós

Prof. Dr. Kajtár Pál

Prof. Dr. Nagy Kálmán

Segítő füzetek 4.

Dr. Benyó Gábor — Dr. Garami Miklós
Prof. Dr. Kajtár Pál — Prof. Dr. Nagy Kálmán

Neuroblastoma

Magyar Gyermekonkológiai
Munkacsoport tagjai

Készült az Egészségügyi Minisztérium
támogatásával.

Lektorálta:

Prof. Dr. Fekete György

Prof. Dr. Schuler Dezső

Szerkesztette:

Takácsné Stalter Judit, Bálint Zsolt

Együtt a Daganatos Gyermekekért Alapítvány

Felelős kiadó:

Dr. Bakó Katalin

Országos Szövetség a Daganatos és
Leukémiás Gyermekekért

Nyomdai munkák:

Druk-ker Kft. - Budapest

Hasznos információk

Kezeléseket végző kórház neve: _____

Címe: _____

Telefon: _____ Fax: _____

A gyermek orvosának neve: _____

Telefon: _____ Mobil: _____

Főnővér neve: _____

Telefon: _____ Mobil: _____

Pszichológus neve: _____

Telefon: _____ Mobil: _____

Támogató alapítvány neve: _____

Címe: _____

Telefon: _____

Ambuláns rendelési idő: _____

Hétfő: _____ Kedd: _____

Szerda: _____ Csütörtök: _____

Péntek: _____

Mentők telefonszáma: _____

Mi a neuroblastoma?

A neuroblastoma a **szimpatikus idegrendszer rosszindulatú daganata**. Leggyakrabban a mellékvese velőállományában jelentkezik, de előfordulhat a gerinc mentén a nyaktól a medencéig, a mellkasban, a hasban és a kismedencében is. **Sokszor jelen van már a születéskor, de ilyen esetekben gyakran előfordul, hogy magától visszafejlődik és semmilyen következménnyel nem jár.**

Előfordulási gyakoriság (epidemiológia)

Évente Magyarországon körülbelül 20-30 új beteg kerül felismerésre. Leggyakrabban 2 éves kor alatt fordul elő (1 év alatti az esetek 25%-a), de idősebb korban is jelentkezhet.

A neuroblastoma kialakulásának oka (etiológia)

Kialakulásának **pontos okát nem ismerjük** (a tumor etiológiája nem tisztázott). Bizonyos genetikai eltérések a daganatsejtek génállományában megfigyelhetők.

Tünetek

A tünetek **attól függően** váltokozhatnak, hogy a neuroblastoma a **test mely részén alakult ki**. Az esetek jelentős részében **semmilyen tünetet nem okoz** és csak véletlen, más okból végzett vizsgálat derít rá fényt. Ezért fordulhat elő számos esetben, hogy csak az előrehaladott daganat **okozta** általános (más banális betegségek következményeként ugyanúgy gyakran fellépő) **tünetekből** kerül felismerésre, mint fáradékonyság, étvágytalanság, fogyás, vérszegénység, gyengeség. Speciális általános tünetként észlelhető panaszok lehetnek a visszatérő lázas állapot, és ritkán vizes hasmenések, hirtelen kipirulás, vérnyomásáskiugrás.

Klasszikus kezdeti tünete lehet, ha a daganat a koponyába illetve a koponya alapjára terjed, a szem kidülledése és a **szem körül észlelhető vérömleny** (pápaszem-hematoma). Különböző jelentkezési helyei a testben más és más tünetekkel járhatnak:

- mellkasi daganat: légzési panaszokat, elhúzódó köhögést és nyelési panaszt okozhat
- hasi daganat: fájdalmat, étvágytalanságot, ingerlékenységet okoz, esetleg széklet- vagy vizeletürítési zavarral jár
- csontrendszerbe terjedés: csontfájdalmat okozhat

- gerinccsatornába történt terjedés (gyakran "homokóra" formájú a daganat): alsó végtagi gyengeséggel, bénulással, járásképtelenséggel jár
- ritka esetekben különleges nehezen felismerhető tünetegyütteseket is okozhat

Kivizsgálás menete: a diagnózis felállítása

A neuroblastoma diagnózisa sokszor komoly kihívást jelent a kezelőorvos számára, mert **sokféle betegséget utánozhatnak** a kiindulási tünetek. Gyanúját az orvos által észlelt elváltozás, ultrahang, vagy egyéb képalkotó vizsgálat és vérvizsgálat vetheti fel. A gyanút alátámaszthatja a **vérben** észlelt emelkedett ún. **NSE** (neuron-specifikus enoláz enzim), **ferritin** vagy **LDH** (laktát dehidrogenáz enzim) szint, illetve a 8 órán át gyűjtött, speciális körülmények között tárolt **vizeletben** észlelt emelkedett **VMA** (vanilin-mandulasav.), **HVA** (homovanilin-mandula sav) szint. Szintemelkedésük mértéke összefüggést mutathat a daganat méretével.

Amennyiben felmerül a neuroblastoma lehetősége, **szövetteni mintavétellel**, kis kiterjedésű elváltozások esetén annak teljes eltávolítása után, és egyes speciális előrehaladott esetekben többféle vizsgálat együttes eredményeként szövetteni mintavétel nélkül is felállíthatjuk a betegség diagnózisát. Szövetteni vizsgálatának

elengedhetetlen eleme az ún. **N-myc amplifikáció** vizsgálata. Az N-myc gén fontos szerepet játszik a neuroblastomában. A vizsgálat a daganatsejten belüli felszaporodás mértékére ad választ. Emelkedett szintje súlyosabb betegséget jelez.

A kivizsgálás része a betegség **kiterjedésének pontos meghatározása**, mert az a szükséges kezelés intenzitását nagymértékben befolyásolja. Ennek elemei az **ultrahang**, a **röntgen**, a **CT** (esetenként **MR**) vizsgálat, **csontvelőbiopszia**, **csontszcintigráfia**, **MJBG-szcintigráfia**. (A szcintigráfias vizsgálatok a betegre veszélytelen, radioaktív izotóppal jelzett anyagok érpályába fecskendezésével történnek.)

A betegség **súlyossága alapján** a következő **csoporthoz** sorolható (stádium beosztás):

- **1. stádium:** A daganat a szervezetben csak egyetlen helyen jelentkezik, és az sebészileg eltávolítható
- **2. stádium:** A daganat a szervezetben csak egyetlen helyen jelentkezik és sebészileg teljesen nem távolítható el
- **3. stádium:** A daganat a szervezetnek csak egy területéről indul ki, de a környező nyirokcsomókban vagy szervekben, szövetekben is megtalálható.
- **4. stádium:** A daganat kialakulási helyétől távol nyirokcsomókba, csontba, csontvelőbe, májba, bőrbe is ad áttétet.

- **4S stádium:** A daganatot egyetlen helyen túl májra, bőrre történő terjedés és igen korlátozott csontvelői terjedés jellemez.

Kezelés

A magyar gyermekonkológusok megegyezés szerint **egységesen**, bevált **nemzetközi kezelési sémák** (protokollok) alapján végzik a neuroblastomás betegek gyógyítását. A kezelést a következő tényezők befolyásolják: a beteg kora a diagnóziskor, a daganat elhelyezkedése, a daganat súlyossági csoportba sorolása és a daganat biológiai jellemzői (pl.: N-myc amplifikáció).

A diagnózis és a betegség súlyosságának pontos megállapítását követően (a daganat teljes eltávolítása, szövettani mintavétel és/vagy részletes vizsgálatok) **többféle kezelési módozat** jön szóba. Azt, hogy mennyire intenzív és összetett kezelésre van szükség, a daganat összes jellemzőjének meghatározása után lehet megállapítani. E nagyon **pontos besorolás alapján** egyes betegeket a daganat műtéti eltávolításán túl nem kell több kezelésben részesíteni. Más, súlyosabb esetekben fél évig tartó intenzív **kombinált citosztatikus** (daganatsejt ellenes gyógyszer) kezelés után **ismételt műtetre**, majd **posztoperatív** (műtét utáni) kemoterápiára, és **autológ őssejtátültetésre** is szükség

van, melyet fél éven át tartó **tablettás kezelés** követ (retinoidsav, Roacutan- kezelés). Egyes esetekben a kemoterápiás kezelés intenzitása enyhébb lehet. Bizonyos esetekben a kezelést a daganatra, vagy a korábban eltávolított daganat helyére adott **sugárterápiával** is ki kell egészíteni.

A citosztatikumok adására 2-3 hetenként kerül sor néhány napos infúzió formájában, mely alatt hányás, hányinger jelentkezhet és a haj átmenetileg kihullik, de aztán teljesen visszánő. A köztes időt, amennyiben a kezelés miatt **súlyosabb mellékhatás** nem lép fel, a betegek az otthonukban tölthetik. A gyermekek a kezelés miatt fokozottan fogékonyak a különböző fertőzésekre, ezért a teljes kezelés ideje alatt iskolába, közösségbe nem járhatnak.

Mi az az autológ csontvelő-átültetés?

Az autológ szó azt jelenti, hogy saját. A csontvelő-átültetés helyett helyesebb a csontvelői őssejtátültetés kifejezést használni. Magyarra fordítva: **saját csontvelői őssejtek átültetése**. Az autológ csontvelő-átültetés során a szervezet számára az **elviselhető mértéknél sokkal nagyobb dózisú kemoterápiás** (daganat ellenes) vagy esetenként irradiációs (sugár) **kezelést** alkalmazunk, melynek hatására a szokványos kezelésnél lényegesen

erősebb terápiás hatás érhető el viszonylag rövid idő alatt. A kezelés következtében kialakuló legsúlyosabb mellékhatások kiküszöbölhetők a betegtől korábban levett és tárolt csontvelői őssejtek visszaadásával.

Miért van szükség autológ csontvelői őssejtátültetésre?

Egyes rosszindulatú daganatos betegségek esetén a **szokványos mennyiségű gyógyszerekkel történő kezelés nem mindig jár kellő eredménnyel**. Ennek oka, hogy elsődlegesen nem lehetett a daganatot eltávolítani, vagy a daganat szétszóródott a beteg szervezetében. Ilyenkor a gyógyszerek dózisének jelentős megemelése még elpusztíthatja a daganatsejteket és gyógyulást hozhat.

Hogyan történik az autológ csontvelői őssejtátültetés?

Az autológ csontvelői őssejtátültetés fő részei a következők: a gyógyszeres kezelés előtt a beteg csontvelői őssejtjeit levesszük, és mélyhűtve tároljuk, melyet **szeparálásnak vagy feretizálásnak** nevezünk. Egy későbbi időpontban a beteg nagy dózisú kemoterápiás kezelésben (**kondicionálás**) részesül, mely után visszakapja a saját korábban lefagyasztott őssejtjeit (**transzplantáció**). A kezelés utolsó szakasza, mely az őssejtek visszaadását közvetlenül követi, a **várakozás a saját vérképzés beindulására**, a vérben a megfelelő sejtszám elérésére.

Az **össejtek levételének** (szeparálás vagy feretizálás) ideális időpontja, amikor a beteg már néhány kezelésben részesült, tehát amikor a vérből a daganatsejtek valószínűleg már eltűntek. Az össejtek levétele előtt erről a csontvelő vizsgálatával meg kell győződni. Ezt követően a beteg **5 napig gyógyszeres össejt serkentő kezelést** kap, melynek hatására az össejtek a csontvelőből a vérbe kerülnek. **A 6.-7. napon a vérből veszik le az össejteket.** Az ehhez szükséges ún. feretizáló készülék a beteg vérből kiválogatja azokat a sejteket, melyekből a csontvelő teljes mértékben felépül. A **levett sejteket** egy számítógéppel vezérelt fagyasztó segítségével egyenletesen lehűtik -100 Celsius fokra, majd egy -170 Celsius fokos **hűtőtartályban** helyezik el.

Ezután **amikor a kezelési terv szerint esedékessé** válik, a beteg megkapja a daganatot elpusztító gyógyszereket (kondicionálás), és **egy nappal** a gyógyszerek beadása után **visszaadják** a gyorsan felmelegített és életképességüket megőrző, korábban lefagyasztott **csontvelői össejteket (0.nap)**. Ennek során és ezt követően, ameddig indokolt, a betegek steril körülmények között élnek és szükség szerint rendszeres vörösvértest, vérlemezke pótlásban és folyamatos megelőző antibiotikus kezelésben részesülnek. Az össejtek **megtapadása** a csontvelőben és a különböző véralkotó sejtek termelésének megindulása a **9-20. nap** környékén következik be. A megtapadás után a betegek rendszerint már jól

vannak és az addig fennálló súlyos fertőzésveszély rendszerint megszűnik.

A autológ (saját) csontvelői őssejtek átültetése kevesebb veszéllyel jár, mint az allogén (nem saját) csontvelői őssejt átültetés, a beavatkozás szövődményei mégsem elhanyagolhatóak. Nem ritka átmeneti szövődmény a máj vénáinak részleges vagy teljes elzáródása, mely összefüggésben van a korábbi és a transzplantáció előtti sejtpusztító kezeléssel. A beavatkozások túlnyomó többsége (több mint 90%-a) a betegek számára előnyt jelent, lehetőséget ad a gyógyulásra, vagy a gyermek életének jelentős meghosszabbítására.

Autológ őssejtátültetés Magyarországon

Magyarországon **Budapest**en (Szent László Kórház) és **Miskolc**on (Gyermekegészségügyi Központ) működik gyermekcsontvelői őssejt transzplantációs osztály. Mindkét osztály az Európai Csontvelő-transzplantációs Társaság regisztrált központja. A gyermekek csontvelő-transzplantáció indokoltságának **szakmai elbírálására** és az átültetések sorrendjének eldöntésére létesült a **Gyermek-csontvelőtranszplantációs Bizottság**, mely **havonta** 1 alkalommal **ülésezik Budapest**en a Semmelweis Egyetem II. sz. (Tűzoltó utcai) Gyermek-klinikáján.

Gondozás, követés

- Aktív kezelés alatt hetente ellenőrizzük a beteget.
- Később, a diagnózistól számított
 - 1. évben havonta,
 - 2. évben kéthavonta,
 - 3. évben 3 havonta,
 - 4. évben 4 havonta,
 - 5. évben félévente,
 - később évente ellenőrizzük a beteget.
- Az ellenőrzés során elvégzendő vizsgálatok:
 - Gondos fizikális vizsgálat.
 - Az érintett régió ultrahang, MR, ill CT vizsgálata első évben félévente, később évente.
 - Izotóp vizsgálatok (csontscintigráfia, MJBG-szcintigráfia).
 - Speciális vizeletgyűjtés (VMA, HVA).
 - Endokrinológiai vizsgálat.
 - Laboratóriumi vizsgálatok: teljes vérkép, vizeletvizsgálat, vesefunkció (BUN, kreatinin, elektrolitok), májfunkció (SGOT, SGPT, GT, ALP, LDH).
 - Mellkas RTG vizsgálat az első és második évben.
 - Hasi UH vizsgálat évente.
 - EKG, ECHO vizsgálat évente (anthracyclinnel kezelt betegek esetében az esetleges szívkárosító, cardiotoxicus hatás korai észlelése érdekében).

A NEUROBLASTOMA KEZELÉSÉBEN HASZNÁLT GYÓGYSZEREK

CARBOPLATIN (Carboplatin, Paraplatin)

Prehydrálás: nem szükséges.

Beadás módja: infúzióban, 1 óra alatt.

Posthydrálás: ált. nem szükséges, esetleg 200-500 ml, feles só-5% glukóz.

Mellékhatások: csontvelő elégtelenség, vízvisszatartás, vesefunkciók romlása, hányás, aphták, hajhullás, hallás-csökkenés.

CISPLATIN (Cisplatin)

Prehydrálás: 12 órás (CaCl₂ (Calcimusc), ill. MgCl (magnéziumklorid) só/cukor infúzió.

Beadás módja: ált. 5 ill. 24 órás infúzióban.

Posthydrálás: 24-48 óra, 3000 ml/m² feles só-5% glukóz.

Mellékhatások: csontvelő elégtelenség, vízvisszatartás, vesefunkciók romlása, hányás, aphták, hajhullás, hallás-csökkenés.

CYCLOPHOSPHAMID (Citoxan, Endoxan)

Prehydrálás: nem szükséges.

Beadás módja: ált. 30-60 perces infúzió. Beadás előtt

az adag 1/3-ának megfelelő mennyiségű uromitexan.
A 4. és 8. órában szintén 1/3 dózisban uromitexan.

Posthydrálás: 24 óra, 3000 ml/m² feles só-5% glukóz.

Mellékhatások: csontvelő elégtelenség, véres húgyhólyag gyulladás, vízvisszatartás, hányás, aphták, hajhullás.

ETOPOSID (VP-16, Vepesid)

Prehydrálás: nem szükséges.

Beadás módja: 1-2 órás infúzióban (van tablettás adagolás is).

Posthydrálás: ált. nem szükséges, esetleg 200-500 ml infúzió.

Mellékhatások: vérnyomásesés, allergiás reakció, csontvelő elégtelenség, aphták, idegrendszeri eltérések, ritmuszavar, hajhullás.

VINCA ALKALOIDOK (Vincristin, Vinblastin, Vindesin)

Beadás módja: kizárólag injekcióban.

Posthydrálás: ált. nem szükséges, esetleg 200-500 ml infúzió.

Mellékhatások: idegrendszeri eltérések, bélhűdés, csontvelő elégtelenség, hajhullás.

JEGYZET
