

PACIENT S NEUROBLASTOMEM
(Rozbor kazuistiky s klinicko-biochemickým komentářem)

J. Masopust, J. Koutecký

Popis případu

Pacient K.J., chlapec 2 a 1/2 měsíce starý, z třetí fyziologické gravidity, porozen spontánně, záhlavím, porodní hmotnost 4,0 kg, délka 51 cm, prospíval velmi dobře, nestonal. Matka sledována pro toxoplasmózu. Asi 9 týdnů po porodu si rodiče všimli výrazně zvětšeného břicha. Byl proto hospitalizován v okresní nemocnici (Havlíčkův Brod). Zde zjištěna na ultrazvuku hepatosplenomegalie a mapovité změny echogenity. Přeložen na II. Dětskou kliniku FN-Motol s podezřením na metabolickou vadu. Zde byla potvrzena hepatosplenomegalie, ložiskový proces v játrech a dále v kostní dřeni shluky nezralých buněk. Pro podezření na neuroblastom umístěn na Kliniku dětské onkologie 2.LFUK a FN-Motol. Diagnóza upřesněna jako **neuroblastom zadního mediastina, s infiltrací do kostní dřene a metastázami do jater, klinické stadium IV S** (nejsou metastázy ve skeletu), *TNM klasifikace*: T: n/a; N: n/a; M: n/a. *Nádorové buňky DNA-diploidní, bez amplifikace onkogenu N-myc.*

Laboratorní vyšetření

Katecholaminy

<i>Analyt</i>	<i>mmol/mol kreatininu</i>
U-Kys. Homovanilová (HVA)	298
U-kys. Vanilmandlová (VMA)	246
U-dihydroxyfenylacetát (DOPAC)	1,2
U-5-hydroxyindolacetát (5-HIAA)	1,4

Další tumorové markery

S-neuronspecifická enolasa (NSE). **65** µg/l

P-ferritin: 47,4 µg/l

Další biochemické vyšetření

<i>Analyt</i>	<i>mmol/l</i>	<i>Analyt</i>	<i>mmol/l</i>	<i>Analyt</i>	<i>mkat/l</i>	<i>Analyt</i>	<i>g/l</i>
S-Na ⁺	138	S-bilirubin	31,6	S-AST	2,95	S-protein	34,9
S-K ⁺	4,7	přímý	14,7	S-ALT	0,63	S-albumin	26,1
S-Mg	1,0	P-amoniak	56,1	S-GMT	3,37	S-IgG	1,8
S-Cl ⁻	109	S-urát	183	S-LD	14,0	S-IgA	0,15
S-osm	280	S-kreatinin	36	S-CK	3,11	S-IgM	0,62
S-fosfát	1,27			S-CHS	138	<i>ELFO</i>	<i>arb.j.</i>
S-urea	1,7					albumin	0,715
P-glukosa	5,7					α ₁ -globulin	0,030
S-cholesterol	2,3					α ₂ -globulin	0,123
						β-globulin	0,093
						γ-globulin	0,039
S-triacylglyceroly	0,91					S-ceruloplasmin	0,21 g/l

Další průběh

Nasazena protinádorová terapie, vzhledem ke kritickému stavu dítěte podle protokolu pro *low-risk* neuroblastom (TCCC 99/1: cyklofosfamid + adriamycin), a to 5 sérií v průběhu 4 měsíců. Pro hrozící respirační insuficienci indikována počáteční radioterapie (4,5 Gy na oblast celého břicha). Po 3. sérii hepatomegalie ustupuje, je i regrese primárního tumoru, nález v

kostní dření stacionární (8% atypických buněk, bez uspořádání do rozet). Po 5. sérii došlo ke značnému zmenšení jater i k postupné regresi rezidua primárního tumoru.

Biochemické vyšetření

Analyt	mmol/mol kreatininu
U-HVA	14,2
U-VMA	6,8
U-DOPAC	0,9

S-NSE	14 µg/l
S-AST	0,75 µkat/l
S-ALT	0,65 µkat/l
S-LD	5,8
S-ferritin	36,3 µg/l

Pacient dosáhl parciální remise základního onemocnění

Za 11 měsíců při kontrole ukazuje CT na mírnou progresi reziduální nádoru v mediastinu, potvrzenou magnetickou rezonancí. Indikováno radikální chirurgické odstranění. Histologicky prokázána přeměna na **ganglioneurinom**. Molekulárně biologické vyšetření našlo DNA-diploiditu a exprimaci P170-glykoproteinu nádorových buněk (rezistence vůči chemoterapii). Vyšetření kostní dřeně neprokázalo atypické nádorové buňky. Rovněž krevní obraz a biochemické parametry v mezích normy

Závěr: Pacient dosáhl úplné remise; zůstává v trvalé dispenzární péči na ambulanci Kliniky dětské onkologie.

Komentář

Neuroblastom patří mezi nejčtenější maligní nádory u dětí. (U kojenců je vůbec nejčtenější). V průměru 9 případů na 1 milion dětí do 15 let. *Neuroblastom in situ* byl prokázán v 0,377 – 2,58% kojenců do 3 měsíců, pitvaných pro jinou příčinu úmrtí. Vyskytuje se častěji u chlapců; průměrný věk nemocných bývá kolem 2 roků po narození. Existuje familiární výskyt společně s neurofibromatózou, nezidioblastózou a Hirschprungovou chorobou (megacolon congenitum).

Patologie

Neuroblastom se odvíjí od buněk nervové rýhy sympatického nervového systému, takže může být lokalizován někde po celé délce výskytu sympatických ganglií. Nejčastěji se však nalézá v oblasti břicha (v 70%), a to z 50% v nadledvině; asi 20% bývá v hrudníku (zadní mediastinum). Lokálně se šíří do okolí a do místních lymfatických uzlin; hematogenní cestou do kostní dřeně, kůže, do skeletu a jater.

Klinika

V anamnestických údajích a v klinickém obraze se pátrá po průjmech (účinek sekrece vasoaktivního intestinálního peptidu) a ataxii. V klinické symptomatologii možno rozlišit skupinu, projevující se "tumorem" (primární nádor a metastázy): Nápadné může být zvětšení břicha. Pozorné vyšetření kůže odhalí podkožní metastázy (červenofialové skvrny, event. vystouplé léze). Periorbitární ekchymózy jsou časté u diseminovaných tumorů (facies neuroblastomatica). Dále se pátrá po zbarvení duhovky. Důležitý je nález nádorových hmot v břiše pohmatem. Druhá skupina má hlavně příznaky neurologické (slabost dolních končetin, kulhání až paréza, bolest).

Laboratorní vyšetření

Základní laboratorní vyšetření zahrnuje úplný krevní obraz (u 50-60% anemie), sedimentaci erytrocytů, Fe, ALT, AST, GMT, ALP, ureu, kreatinin, kvalitativní vyšetření moče a močového sedimentu, orientační vyšetření vanilmandlové kyseliny v moči.

Speciální biochemické vyšetření

Pro neuroblastom je charakteristické zvýšené vylučování *kyseliny homovanilové (HVA)* močí, která je konečným metabolitem dopaminu.L-DOPA (*3,4-dihydroxyfenylalanin*), což je prekurzor dopaminu při syntéze základních biologicky aktivních katecholaminů (dopamin - noradrenalin - adrenalin); je zvýšen v krevní plasmě pacientů s neuroblastomem, nikoliv u pacientů s benigním feochromocytomem (Nádor z dřene nadledvinek, ale odvozený od chromafinních buněk. Na rozdíl od neuroblastomu je provázen záchvatovitou hypertenzí, navozovanou vyplavováním noradrenalinu a adrenalinu z nádorových buněk. U neuroblastomu jsou totiž tyto katecholaminy metabolizovány ještě v buňce na neaktivní metanefriny). V moči pacientů s neuroblastomem nacházíme nejen zvýšení kyseliny homovanilové a vanilmandlové (Vyšší hodnoty poměru VMA/HVA ukazují na příznivější prognózu), ale též noradrenalinu (nikoliv adrenalinu), dopaminu, metanefrinu, normetanefrinu, dihydroxyfenylacetátu (DOPAC) ev. dalších metabolitů katecholaminů.

Tab.: Fyziologické hodnoty katecholaminů v moči

Parametr	jednotky	0 - 6 týdnů	6 týd. - 1 rok	1 - 15 roků	Dospělí
Vanilmandlová kyselina (VMA)	mmol/mol kreatininu	2,8 - 72,8	0,2 - 6,9	<u>2 - 5 r:</u> 0,4 - 4,6 <u>6 - 14 r</u> 0,4 - 3,0	1,2 - 2,0
Homovanilová kyselina (HVA)	mmol/mol kreatininu	3,1 - 31	1,8 - 10	<u>2 - 5 r:</u> 1,05 - 2,4 <u>6 - 14 r</u> 0,37 - 3,1	0,62 - 2,5
DOPAC	mmol/mol kreatininu		0- 1,57	<u>2 - 10 r:</u> 1 - 1,3 <u>11 - 15 r:</u> 0,8 - 1,0	0,6 - 0,8
Metanefriny (celkové)	mmol/l kreatininu		< 1 r: 0,0006 - 2,64 <u>1 - 2 r:</u> 0,15 - 3,09	<u>5 - 10 r:</u> 0,25 - 1,55 <u>10 - 15 r:</u> 0,0006 - 1,07 <u>15 - 18 r:</u> 0,0006 - 0,38	0,03 - 0,69
Dopamin	nmol/den		0 - 555	<u>1 - 2 r:</u> 65 - 914 <u>2 - 4 r:</u> 261 - 1697 <u>4 - 15 r:</u> 624 - 2612	624 - 2612
Adrenalin	nmol/den		0 - 14	<u>1 - 4 r:</u> 0 - 33 <u>4 - 10 r:</u> 1 - 55 <u>10 - 15 r:</u> 3 - 9	3 - 9
Noradrenalin	nmol/den		0 - 59	<u>1 - 2 r:</u>	89 - 793

				6 100	
				<u>2 - 4 r:</u>	
				24 - 171	
				<u>4 - 7 r:</u>	
				47 - 266	
				<u>10 15 r:</u>	
				89 - 793	

Tumorové markery

Neuron-specifická enolasa (NSE): Vyskytuje se zvýšená (*norma: 0 - 12 mg/l*) až u 90% pacientů; vysoké hodnoty korelují s horší prognózou, hladina koreluje se "staging". NSE se ale vyskytuje u dalších tumorů neuroendokrinního původu (feochromocytom, karcinoid, medulární karcinom štítné žlázy, melanom, endokrinní nádory pankreatu a malobuněčný karcinom plic)

Ferritin: (*norma, mg/l: novorozenci 25-200; 1 měsíc 200-600; 2 - 5 měsíců 50-200; 6 měsíců - 15 let 7-142*). Vyskytuje se zvýšený u řady dalších nádorů (lymfomy, leukemie, karcinom plic, jater, mléčné žlázy a dalších), ale též u chronických zánětlivých procesů. Vzhledem k tomu, že P-ferritin se snižuje u anemií z nedostatku Fe, která je u neuroblastomu s propagací do kostní dřeně velmi častá, může být zvýšení ferritinu eliminováno touto skutečností.

Cytologické vyšetření punktátu kostní dřeně

Je pro stanovení pokročilosti onemocnění zásadní. Přítomnost neuroblastomových buněk je vysoká (až 70%). Typické je shlukování do formy *neuroblastomových rozet*. Jestliže nejsou vytvořeny, je diferenciatně diagnostické posouzení proti buňkám leukemickým nebo metastázám některých ohraničených solidních nádorů (non-hodgkinský lymfom, Ewingův sarkom), složených z malých kulatých buněk, obtížné

Cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření

Při cytogenetickém vyšetření je charakteristický nálezn *delece krátkého raménka chromosomu 1* (band p36), ukazující na ztrátu tumorového supresorového genu pro neuroblastom.; u některých pacientů byla také pozorována alterace *chromosomu 10, 14, 17 a 19*.

Ploidie (hyperploidie, aneuploidie) tumorových buněk ovlivňuje prognózu. Diploidní nebo tetraploidní obsah DNA naznačuje středně závažnou nebo špatnou prognózu.

Amplifikace N-myc onkogenu (jeho produkt reguluje transkripci v jádře) je charakteristickou známkou špatné prognózy; také bývá nalézána u rezistence na chemoterapii. Soudí se však, že mnoholéková rezistence je podmíněna ještě řadou dalších mechanismů, kde se uplatňují další objevené faktory jako je *multidrug-resistance protein (MRP)*, *LRP*, *glutathion-S-transferasa*, *topoisomerasa*, *thymidylátsynthasa*, *metalothionein*, *zvýšená exprese bcl-2*.

Diferenciace primitivního neuroblastu na zralou gangliovou buňku je také navozována *nervovým růstovým faktorem (NGF)*. Ten koreluje s mírou exprese *Trk-genu*, kódující vysoce afinitní NGF receptor, označovaný jako TrkA-receptor; čím vyšší exprese, tím benignější průběh (diferenciace na ganglioneurinom) a lepší prognóza.

Insulinový růstový faktor 2 (IGF-2) je vývojově regulovaný gen, který hraje roli v patogeneze neuroblastomu; IGF-2 je exprimován jak v kůře embryonální nadledviny, tak ve dřeni nadledviny u dospělých. Je stimulujícím ligandem pro růst buněk neuroblastomu. Buněčné linie, které exprimují markery korespondující s nezralějšími buňkami, odpovídají na IGF-2, ale neprodukují samy mitogen.

Kromě výše uvedených faktorů se při vzniku neuroblastomu uplatňují další onkoproteiny jako je *neu (ErB-2)*, který má vztah k receptoru epidermálního růstového v plasmatické membráně a *N-ras*, což je protein aktivující GTP-asu (ovlivňuje signální transdukci).

Klinické hodnocení (staging)

Staging neuroblastomu prošlo vývojem; až v r. 1971 navrhla Evansová a spolupracovníci klasifikaci založenou výhradně na určeném rozsahu procesu. Definovala tak stadium I - IV a ještě speciální stadium IV S. Jeho vyčlenění má důležitý prognostický význam. Lze do něj zařadit děti do 1 roku s lokalizovaným primárním tumorem (odpovídající stadiu I až II), ale s diseminací do kůže, jater nebo kostní dřevě (nikoliv do kostí). Úspěšnost terapie této diseminované formy je paradoxně (dosud z nevysvětlených důvodů) velmi příznivá. Nejnovější klasifikace doporučená CCG (Children Cancer Group) a POG (Pediatric Oncology Group) v roce 1993 rozlišuje kromě výše zmíněných stádií ještě podskupiny IIa a IIb.

V diferenciální diagnostice je zásadní rozlišení samotného neuroblastomu od nefroblastomu (Wilmsův tumor ledviny). Z maligních extrarenálních onemocnění je kromě sympatogenního nádoru nutné myslet na vzácný (u dětí) karcinom nadledvinové kůry i na její benigní adenom. Samostatné jednotky představují retroperitoneální paragangliomy, tj. chemodektom (achromafinní paragangliom) a zejména feochromocytom (chroafinní paragangliom). Zvláštní skupinu retroperitoneálních nádorů představují nádory z měkkých tkání (teratom, lipom, liposarkom, fibrom a fibrosarkom, leiomyosarkom, lymfangiom, xanthogranulom, mesenchymom).

Komplexní terapie neuroblastomu představuje kombinaci všech současně dostupných léčebných metod, tj. *chirurgické odstranění tumorových mas, radioterapie* a protinádorová *chemoterapie*. Názory na chirurgickou léčbu se dosti liší. Extirpace nádorů I. a II. stadia je obecně přijata (histologické vyšetření pak určuje další postup; benigní ganglioneurom žádnou další léčbu nevyžaduje); u stadia III a zejména IV je některými autory chirurgie zamítána. Neuroblastom se však vyznačuje v tomto směru určitou zvláštností: Ponechaný zbytek nádoru po parciální resekci může vyvrát v méně maligní ganglioneuroblastom či dokonce benigní ganglioneurom. Také zbytek nádoru, a dokonce jeho metastázy, mohou po takovém ne dostatečně radikálním výkonu zcela regredovat. Po neradikální operaci či po pouhé bioptické excizi (je-li neuroblastom prokázán) se doporučuje - po určitém období intenzivní konzervativní terapie - tzv. *second-look operace*. Některé nádory se totiž po ní změní natolik, že je jejich odstranění možné. U nádorů vyšších stádií (III. a IV) se obvykle zahajuje léčba kombinovanou radioterapií a chemoterapií, ve které se pokračuje i pooperačně.

Chemosenzitivita neuroblastomu je různými autory udávána ve velmi širokém rozmezí (30-100%). V současné době jsou aplikovány intermitentně nárazové dávky různých kombinací (podle protokolu), ve kterých se uplatňují cyklofosfamid, vinkristin, adriamycin, imidazolkarboxamid (DTIC), cis-platina, VM-26 a VP-16.

Průběh a úspěšnost terapie se velmi pečlivě kontroluje; i zde zaujímá čelné místo biochemické vyšetření.