Nerwiak zarodkowy współczulny
Kod Orpha: 635 Kod OMIM: 613015

Opis choroby *

Definicja
Neuroblastoma is a malignant tumor of neural crest cells, the cells that give rise to the sympathetic nervous system, which is observed in children.
Dane

Klasyfikacja
Choroba

Synonimy
neuroblastoma
NBL
Sympathoblastoma

Kod ORPHA
635

Kod OMIM
613015, 256700

Kod ICD10
C74.9, C83.2, C83.3, C47.0-C47.9, C48.0, C48.8

Kod ICD11
2A00.11

---

*Źródło

orphanet

Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Nerwiak zarodkowy współczulny

Synonimy: neuroblastoma (ang. neuroblastoma; NBL)

OMIM: 256700

ORPHA kod: 635

ICD-10: C83.2, C83.3, C47.0-C47.9, C48.0, C48.8

Definicja choroby

Nerwiak zarodkowy współczulny (neuroblastoma, NBL) jest nowotworem złośliwym rozwijającym się z macierzystych komórek nerwowych (neuroblastów), wywodzących się z cewy nerwowej i grzebienia nerwowego.

Niektórzy pacjenci dziedziczą genetyczną predyspozycję do nerwiaka zarodkowego z powodu mutacji germinalnych, podczas gdy inni rozwijają sporadyczną chorobę, która może wynikać z mutacji germinalnych lub somatycznych. Guzy nerwiaka niedojrzałego pochodzą z komórek embrionalnych, które tworzą prymitywny grzebień nerwowy i dają początek rdzeniu nadnerczy i współczulnemu układowi nerwowemu. Histopatologicznie nerwiak niedojrzały może mieć różny typ, od najbardziej agresywnej postaci, nerwiaka niedojrzałego, złożonego wyłącznie z niedojrzałych prekursorowych komórek nerwowych, do ganglioneuroma, złożonego wyłącznie z dojrzałej tkanki nerwowej. Najważniejszym czynnikiem prognostycznym dla pacjentów z nerwiakiem niedojrzałym jest rozległość guza w momencie rozpoznania.

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Przyczyna rozwoju NBL nie jest do końca poznana. Wyróżnia się postać dziedziczną i sporadyczną. Postać rodzinna (1–2%) charakteryzuje się autosomalnym dominującym modelem dziedziczenia z niepełną penetracją. Zidentyfikowano dwa geny (gen PHOX2B i gen ALK), których mutacje predysponują do rozwoju rodzinnego NBL. Choroby współwystępujące z NBL, w tym choroba Hirschsprunga, zespół ośrodkowej hipowentylacji, nerwiakowłókniakowatość, zespół Turnera oraz Beckwitha-Wiedemanna, opisywane są rzadko.

Nieprawidłowości cytogenetyczne i molekularne. Różnorodność obrazu klinicznego NBL i odmienny przebieg choroby wiążą się z wieloma zaburzeniami cytogenetycznymi. Aberracje chromosomowe mogą dotyczyć liczby chromosomów lub zmian w ich strukturze, które wiążą się z gorszym rokowaniem. Amplifikacja onkogenu MYCN stanowi najsilniejszy marker

niekorzystnej prognozy.

Klasyfikacja. Neuroblasty wykazują różny stopień zróżnicowania i dojrzewania. Wyróżnia się cztery typy histopatologiczne: od niezróżnicowanej postaci NBL, poprzez mieszane postaci ganglioneuroblastoma, do w pełni zróżnicowanej, łagodnej postaci ganglioneuroma.

Podatność na nerwiaka niedojrzałego jest genetycznie heterogenna i jest spowodowana mutacją w genie PHOX2B (603851) na chromosomie 4p12 (NBLST2; 613013) oraz mutacją w genie ALK (105590) na chromosomie 2p23 (NBLST3; 613014). Loci zaangażowane w rozwój nerwiaka niedojrzałego obejmują 6p (NBLST4; 613015), 2q35 (NBLST5; 613016) i 1q21 (NBLST6; 613017).

Epidemiologia

NBL stanowi 7–10% wszystkich nowotworów u dzieci i aż 30–50% guzów u noworodków. Roczna częstość zachorowań wynosi 6–11/1000 000 osób w wieku 0–15 lat, 50% rozpoznaje w wieku <2 rż. W Polsce stwierdza się 60–70 nowych zachorowań rocznie. Nerwiak zarodkowy współczulny jest najczęściej występującym nowotworem wieku dziecięcego diagnozowanym przed ukończeniem 1 roku życia i odpowiada za 10-15% wszystkich zgonów z powodu nowotworów u dzieci.

Opis kliniczny

Najczęstsze umiejscowienia guza pierwotnego to: okolica zaotrzewnowa jamy brzusznej (60–80%) i śródpiersie (15%), rzadziej szyja (2–5%), miednica (2–5%) i okolica przykręgosłupowa (2,6%). W NBL występują objawy zależne od lokalizacji guza, przerzutów i zaburzeń metabolicznych oraz liczne objawy nietypowe. Lokalizacja w okolicy okołokręgosłupowej może spowodować nadtwardówkowy ucisk rdzenia kręgowego, wymagający natychmiastowej interwencji lekarskiej.
Przebieg NBL zależy od wieku dziecka, stopnia zaawansowania choroby i cech biologicznych guza. Nieleczony NBL z reguły prowadzi do progresji choroby i zgonu. U części niemowląt, w guzach o korzystnej charakterystyce biologicznej obserwuje się samoistną regresję.

Diagnostyka

Rozpoznanie NBL ustala się na podstawie wyniku badania histopatologicznego tkanki guza. Jeśli ciężki stan kliniczny pacjenta uniemożliwia pobranie wycinka, rozpoznanie można ustalić na podstawie obecności komórek NBL w szpiku kostnym z równoczesnym zwiększonym stężeniem katecholamin i ich metabolitów w moczu. U dzieci przed 90. dniem życia z bezobjawowym, izolowanym guzem nadnercza nie ma konieczności wykonywania biopsji, a rozpoznanie ustala się na podstawie oceny stężenia katecholamin i badania scyntygraficznego z użyciem metajodobenzyloguanidyny (MIBG) znakowanej jodem radioaktywnym. W przypadku przerzutów do szpiku kostnego, a także w wyniku krwawienia do guza występuje niedokrwistość. Charakterystyczne dla NBL jest wysokie stężenie neurospecyficznej enolazy oraz podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej, może również wystąpić podwyższenie wskaźników stanu zapalnego. U około 90% chorych stwierdza się istotne zwiększenie stężeń katecholamin i ich metabolitów w surowicy krwi i w moczu.

Po uzyskaniu rozpoznania, na podstawie badań obrazowych oraz badania szpiku kostnego ustalany jest stopień zaawansowania choroby według dwóch uzupełniających się klasyfikacji - Międzynarodowego Systemu Oceny Stopnia Zaawansowania Neuroblastoma i Międzynarodowego Systemu Oceny Grup Ryzyka w NBL. Należy także określić radiologiczne czynniki ryzyka (imaging-defined risk factor – IDRF), informujące o możliwości wykonania resekcji pierwotnej w przypadku guzów bez przerzutów.

Leczenie

Postępowanie w NBL zależy od wieku dziecka, stopnia zaawansowania, obecnych IDRF (określających możliwości leczenia chirurgicznego) i cech biologicznych choroby (w tym amplifikacji MYCN). W zależności od zakwalifikowania chorego do ściśle określonej grupy, sposoby postępowania terapeutycznego obejmują: a) tylko obserwację i wykonywanie badań kontrolnych, b) wyłącznie zabieg operacyjny, c) zastosowanie chemioterapii o niskiej lub pośredniej intensywności z lub bez radioterapii i terapii różnicującej z zastosowaniem kwasu 13-cis retinowego (13-cis-RA), d) intensywne skojarzone leczenie (chemioterapia standardowa i wysokodawkowana z następowym autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, radioterapia, 13-cis RA i immunoterapia). Oprócz leczenia przeciwnowotworowego prowadzone są różne formy terapii wspomagającej.

Postępowanie w progresji lub we wznowie NBL. W przypadku podejrzenia niepowodzenia leczenia konieczne jest wykonanie badań diagnostycznych, takich jak w czasie pierwszej manifestacji choroby. W przypadku wznowy lokalnej po radykalnym usunięciu chirurgicznym guza pierwotnie zlokalizowanego, pacjenci mogą być skutecznie leczeni standardową chemioterapią. W terapii nawrotów NBL u dzieci ze wstępnie zlokalizowanym nieoperacyjnym

guzem leczonych chemioterapią z lub bez radioterapii stosuje się bardziej intensywne schematy chemioterapii z użyciem innych leków niż we wstępnym leczeniu. Liczba cykli chemioterapii oraz zastosowanie innych sposobów leczenia, w tym terapii innowacyjnych, zależy od rodzaju odpowiedzi na leczenie i jego tolerancji. Badania nad nowymi preparatami leczniczymi dla NBL uwzględniają znane i nowe leki cytostatyczne, immunoterapię, nowe metody radioterapii, leki wpływające na różnicowanie komórek, angiogenezę, molekularne punkty uchwytu, czynniki epigenetyczne lub mikrośrodowisko guza.

Szczepienia ochronne

Zaleca się rewakcynację, rozpoczynając 3 miesiące po zakończeniu leczenia. W trakcie leczenia, ze względów epidemiologicznych, możliwe jest szczepienie szczepionkami zabitymi lub posiadającymi cząstkę wirusa (np. grypa, COVID-19, wzw B). Konieczne szczepienia kokonowe (czyli rodzina i wszyscy w otoczeniu) przeciwko grypie i COVID-19.

Zalecenia szczególne

W trakcie intensywnej chemioterapii i/lub radioterapii konieczna ochrona pacjenta przez infekcjami, maksymalne izolowanie przez innymi osobami. Zalecana dieta lekkostrawna. Nie dać się nabrać na oferty terapii tzw. alternatywnych lub łatwej drogi do wyleczenia. W Polsce terapia jest prowadzona w klinikach, według zasad międzynarodowych.

Rokowanie

Rokowanie w NBL zależy od wieku dziecka, stopnia zaawansowania choroby i nieprawidłowości genetycznych. Obecnie około 70% wszystkich dzieci z NBL może uzyskać wyleczenie. Wyleczalność niemowląt w 1.–3. stopniu zaawansowania jest większa niż 90%. U części niemowląt obserwuje się samoistną regresję choroby. Wyniki leczenia noworodków z zaawansowaną chorobą i objawami niewydolności narządowej nadal są niezadowalające. U pacjentów z zespołem opsoklonii-mioklonii w przebiegu NBL rokowanie co do wyleczenia choroby nowotworowej jest z reguły dobre, ale często utrzymują się deficyty neurologiczne i poznawcze. Pomimo stosowania coraz intensywniejszych programów chemioterapii, łącznie z radykalnymi operacjami i autologicznymi przeszczepieniami komórek krwiotwórczych oraz

immunoterapią, rokowanie w grupie dużego ryzyka, stanowiącej ponad 50% wszystkich dzieci z NBL, jest nadal niepomyślne. U dzieci z tej grupy ryzyka w zależności od sposobu leczenia, długie przeżycia uzyskuje się u 30-60%. U pacjentów ze wznową po intensywnym leczeniu NBL dużego ryzyka rokowanie jest niekorzystne mimo stosowania różnych metod terapii.

W trakcie intensywnej chemioterapii i/lub radioterapii konieczna ochrona pacjenta przez infekcjami, maksymalne izolowanie przez innymi osobami. Zalecana dieta lekkostrawna. Nie dać się nabrać na oferty terapii tzw. alternatywnych lub łatwej drogi do wyleczenia. W Polsce terapia jest prowadzona w klinikach, według zasad międzynarodowych.

Organizacje pacjenckie

Większość klinik współpracuje z fundacjami pozarządowymi, działającymi w interesie rodziców.

Ważne strony internetowe

Ośrodki eksperckie

Kliniki onkologii i hematologii dziecięcej

Autor/autorzy opisu:

Jan Styczyński, Collegium Medicum Bydgoszcz, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Data opisu 24.05.2023

Autor/autorzy i data aktualizacji:

Piśmiennictwo:

1) Balwierz W, Wieczorek A. Nerwiak zarodkowy współczulny. W: Onkologia i hematologia dziecięca. Tom I. (red. A. Chybicka i wsp.). Wydanie II. PZWL. Warszawa 2021: 505-51.
2) Balwierz W, Wieczorek A, SkoczeńS. Nerwiak zarodkowy współczulny. Kompendium hematologii i onkologii dziecięcej (red: Styczyński J, Matysiak M). Czelej. Lublin 2022.

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.

Orphanet - interntowa baza danych dotyczących rzadkich chorób i sierochych leków. ©INSERM 1999 - Dostępna na stronie www.orphanet.pl