

Neuroblastomáról gyermekorvosoknak

Dr. Nagy Kálmán

Gyermekegészségügyi Központ, Onkohematológiai és Csontvelőtranszplantációs
Osztály, Miskolc

Neuroblastoma epidemiológiája, hisztológiai jellegzetességei

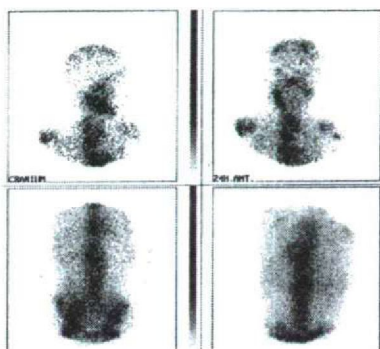
A neuroblastoma tipikusan gyermekkori daganat, a leggyakoribb extracraniális tumor, 14 éves kor alatt az összes szolid daganat 8–9%-a. Megjelenésében két életkori csúcs van, az egyik egy éves kor alatt, a másik 2–4 éves kor között.

A tumor sajátossága, hogy lényegesen gyakrabban fordul mint a klinikailag diagnosztizált esetek száma. Egy éves kor alatt gyakori a tumor spontán regressziója. Erre az egyéb okból elvégzett kórboncolások hívták fel a figyelmet.

A daganat jellemzője, hogy a cytosztatikus terápia során vagy attól függetlenül kiérést mutat. Több szerző szerint a ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma és a neuroblastoma hisztológiailag azonos tumor különböző érettségi formái. Neuroblastomában az ismételt hisztológiai vizsgálatok során felfedezett kiérő területek nem utalnak a tumor teljes spontán regressziójára illetve malignitásának megváltozására. Csak a ganglioneuroma tekinthető benignus tumornak.

Neuroblastoma klinikuma

A daganat a gerinc mellett húzódozó szimpatikus idegkötegekből, illetve a mellékveséből származik. Hormontermelő tumor így korán okoz ún. paraneoplastikus tüneteket. Ilyenek a kipirulás, elsápadás, hasmenés, vérnyomásemelkedés, tachycardia, izzadás, ataxia, opsoclonus, myoclonus. Az esetek többségében mégis a hasi tapintási lelet ill. mellkasfelvétel hívja fel rá a figyelmet. A neuroblastoma 80%-ának van hasi manifesztációja. Mellkasban a daganat dysphagiát, Horner szindrómát okozhat, központi idegrendszeri érintettség esetén gerincvelő lézió, hólyagbénulás jelentkezhet. Igazolt daganat esetén pontosan meg kell határozni a daganat kiindulási helyét és kiterjedését. Az ultrahangon kívül CT, MR, csontvelővizsgálat szükséges. A tumor biológiai sajátosságai miatt más diagnosztikus lehetőségeket is ad. A neuroblastoma fokozott catecholamin termelés és metabolizmus révén nagymennyiségű homovanilinsav (HVA) és vanilinmandulasav (VMA) ürítését idézi elő a vizelettel. A daganatsejtek felveszik a metajodobenzylguanidint-t (¹³¹I-MIBG) és ezzel az izotóppal a szcintigráfián láthatóvá válik a tumor teljes kiterjedése (1. ábra). A csontvelő érintettség 4 különböző helyről vett biopsziás és punkciós minta vizsgálatával állapítható meg. A neuroblastoma sejtek a csontvelőben rozettákat alkotnak mely megkönnyítheti a felismerést. A diagnózist a hisztológiai minta szövettani és elektronmikroszkópos vizsgálata mellett az emelkedett catecholamin metabolit (VMA, HVA) ürítés és a csontvelővizsgálat bizonyíthatja.



1. ábra
MIBG scintigraphia neuroblastomás
gyermeknél, primér tumor helye a bal
mellékvese, kiterjedt koponya és nyaki
nyirokcsomó metastasisissal

Az 1988-as Nemzetközi Neuroblastoma Staging Rendszer 5 különböző klinikai stádiumot különít el.

1. stádium: lokális tumor, mikroszkópos reziduum nélkül, azonos és ellenoldali nyirokcsomókban hisztológiai vizsgálattal nincs tumor sejt.

2. A stádium: egyoldali tumor, sebészi eltávolítás nem teljes, azonos és ellenoldali nyirokcsomók hisztológiai negatívak.

2. Bstádium: egyoldali tumor teljesen vagy részlegesen eltávolítva, csak az azonos oldali nyirokcsomókban lehetnek tumorsejtek

3. stádium: a tumor a középvonalat keresztezi vagy egyoldali tumor, de az ellenoldali nyirokcsomók tumorosan érintettek vagy középvonalai tumor kétoldali terjedéssel ill. kétoldali tumorosan infiltrált nyirokcsomókkal.

4. stádium: szórt daganat távoli metasztázissal a csontokban, nyirokcsomókban, csontvelőben és/vagy más szervekben.

4. S stádium: Lokális primér tumor egy esetleg két disszeminációs hellyel (máj, csontvelő, bőr).

A neuroblastoma biológiája, genetikája és molekuláris genetikája

A tumort jellemző esetleg progresszióját is kimutató biológia anyagok szérum szintjét a daganat kezelés során végig regisztrálni lehet. Ezek a szérum ferritin, laktát dehydrogenáze (LDH), neuron.specifikus enoláze (NSE) és G_{D2} gangliozid szintje. Az NSE cytoplazmatikus protein enoláze aktivitással a betegség aktivitását követi. A G_{D2} a humán neuroblastoma sejt falában található gangliozid. Kimutatásának jelentősége az NSE-hez hasonló.

A tumorsejt genetikai, molekuláris genetikai megismerése a kezelést és a prognózist meghatározó alapvető kérdés.

Genetikai, molekuláris genetikai eltérések: a tumor sejt diploid kromoszóma száma, 1-es kromoszóma rövid karjának (1p36.3) elvesztése, 17-es kromoszóma hosszú karjának többlete, N-myc onkogén amplifikációja (több mint 10 kópia) rossz prognosztikai jelek. Ezzel szemben a poliploid kromoszómaszám és hiányzó kromoszóma eltérések ill. hiányzó N-myc amplifikáció jó prognózisra utalnak (2. ábra).

Neuroblastoma terápiája:

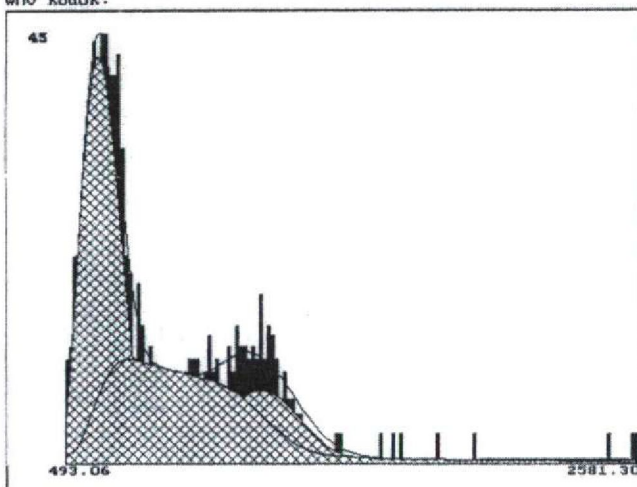
A tumor lehetőség szerinti teljes sebészi eltávolítása a kimenetelt meghatározó tényező. Az 1–2-es stádiumú, az 1 év alatti, a kedvező genetikai és molekuláris genetikai karakterű tumor kezelése csak sebészi ill. sebészi és a beteget mérsékelten

terhelő kemoterápiás kezeléssel áll. A kedvezőtlen genetikájú, 3.–4. stádiumú, 1 éves kor feletti, disszeminált tumorok kezelése összetett és kihasználja a kemoterápia, sugárkezelés, sebészi terápia és a biológiai és immunbiológiai terápia teljes eszköztárát. Disszeminált tumorok esetén a kezelés kemoterápiával és csontvelői őssejtgyűjtéssel kezdődik, melyet a tumort vagy egy részét eltávolító sebészi terápia követ. A maradék tumort az autológ őssejtátültetéssel kiegészített nagy dózisú kemoterápiás kezelés ill. esetleges lokális irradáció pusztítja el. További lehetőség az otthoni körülmények között alkalmazott, a tumor sejtek kiérését elősegítő orális retinoid terápia. Kísérleti stádiumban van a G_{D2} monoclonális antitest kezelés, mely hasznos kiegészítője lehet az előbbi kezelési formáknak.

KVANTITATÍV DNS ANALÍZIS

AMB0981

Kórszövettani szám: 212/01
 Név, születési idő: Hangó Zoltán 1999.04.23.
 Beküldő Osztály / Intézet:
 Érkezési idő:
 Azonosítási szám:
 Lokalizáció:
 Diagnózis: neuroblastoma
 Vizsgálat indikációja: prognózis
 WHO kódok:



Sejtszám= 719
 Sejtpopulációk száma= 1
 CU= 0.092, Entrop= 3.74
 Profi= 0.8728
 1. populáció mérete= 100.0%
 DNS index= 1.16
 G1=59.9%, S=30.2%, G2=10.0%
 Poliploid frakció= 2.6%

Összefoglaló értékelés: Gyorsan proliferáló, peridiploid tumor. Mnyc amplifikált. Szövettanilag rosszul differenciált, stromaszegény.

2. ábra

Neuroblastoma kvantitatív DNS analízise, a tumor rossz prognózisú, diploid kromoszóma állományú, a sejtek többsége G1 fázisban van. A vizsgálatokat dr. Szentirmay Zoltán prof. Úrnak, és Gombos János főorvos urnak köszönjük.

A neuroblastoma prognózisa

1 éves kor alatt illetve 1. és 2.-es stádiumban a gyógyulási esély kifejezetten jó, a 80%-ot jóval meghaladhatja. Disszeminált 3–4-es stádium esetén, 1 éves kor felett ill. kedvezőtlen genetikai tulajdonságú tumor esetén az előbbieken leírt összes terápiás forma kihasználása mellett is csak 30–40% között van a recidívmentes túlélés.

A neuroblastoma szűrése, korai diagnosztikája

Az előrehaladott stádiumú daganat rossz prognózisa szükségessé tenné a 18 hónapos kor alatti populáció teljes szűrését. Erre a vizelet VMA, HVA vizsgálata megadná a lehetőséget. Sajnos a drága módszer, de méginkább a szűrés optimális idejének a tisztázatlansága és módszertani problémák miatt nagyon szerények a korai diagnosztika lehetőségei.

Irodalom:

Brodeur GM et al. International criteria for diagnosis, staging, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma J. Clin. Oncol. 1988, 6:1874

Evans AE. Staging and treatment of neuroblastoma Cancer 1980, 45:1799

Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC et al. Treatment of high risk neuroblastoma with intenziv chemotherapy, radioterapy, autologous bone marrow transplantation and 13-cis retinoic acid. Children's Cancer Group. N.England J. Med. 1999, 341:1165

Garaventa A, Rondelli R, Lanino E et al Myeloablative therapy and bone marrow rescue in advanced neuroblastoma. Bone Marrow Transplant. 1996,18:125

Ladenstein R, Lasset C, Hartmann et al. Impact of megatherapy on survival after relapse from stage 4 neuroblastoma in patients over 1 year of age at diagnosis: report from the European Group for Bone Marrow Transplantation J. Clin. Oncol. 1993,11:2330

Berthold F, Sahin K, Hero B et al. The current contribution of molecular factors to risk estimation in neuroblastoma patients. Eur. J. Cnacer 1995,31A:510

Lehetőségek a súlyos kombinált immundeficiencia intrauterin korrekciójára

Természetes kimériszmus

Az első leíró- Owen RD: Immunogenetics consequences of vascular anastomoses between bovine cattle twins. Science 102: 400, 1945. Kevert kimériszmus egész életen át megmaradt dizygotikus állatokban.

Majmokban észleltek hasonló jelenséget, domináló donor vérképzéssel, de humán körülmények között is előfordult hasonló jelenség teljes donor tolerancia mellett. Gill T: Chimerism in humans. Transplant Proc 9:1423, 1977.

Mesterséges kimériszmus xenogén formában is létrehozható. Human májeredetű őssejt transzplantáció birka embrióba. Jól dokumentált trilienáris vérképzéssel. Flake AW et al Transplantation of fetal hemopoetic stem cells in utero: The creation of hematopoetic chimeras. Science 233:76,1986. Más állatoknál xenogén kimériszmus sokkal nehezebben hozható létre.

Az intrauterin transzplantáció alapja, hogy kompetitiv előnye van a normál sejteknek a kóros sejtekkel szemben az intrauterin evolúció során. W mutáns stem cell deficiens anaemiás egerekben (c-kit deficienciával) a 11.gestációs napon adva allogén foetalis májsejteket teljes donor eredetű haemopoesist lehetett elérni. A kimériszmus arányos volt az anaemia fokával, a sorhiánnyal arányosan. Fleischman R, Mintz B: Prevention of genetic anemias in mice by microinjection of normal hemopoetic cells into fetal placenta Proc Natl Acad Sci USA 76:5736, 1979

A kompetíciót mutatja, hogy SCID-es egerekben intrauterin transzplantáció után csak a T és B lymphocyták voltak donor eredetűek, a myeloid és erythroid elemek a recipienstől származtak. Blazar BR et al. Engraftment of severe combined immune deficient mice receiving allogenic bone marrow via in utero or postnatal transfer Blood 92, 3949: 1998

Intrauterin transzplantációk congenitalis immunhiányos betegekben (csak a jól dokumentált betegeket vettük figyelembe).

Georg S Wengler, Arnalda Lanfranchi,... Luigi Notaraangelo, Fulvio Porta, Alberto G Ugazio: In-utero transplantation of parental CD34 haematopoetic progenitor cells in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency (SCIDX1) The Lancet 348: 1484, 1996.

Intrauterin diagnózis időpontja: 20 gestatiós hét. Dg: SCID (II-2RG mutation) - hiányzó T és NK sejt, emelkedett B sejt (korábban bizonyítva hogy a mater carrier X kromoszóma inaktivációs vizsgálattal). Eredmény: születéskor: lymphocyta megoszlás CD3 poz. 21%, CD4: 13%, CD814%, T sejtés válasz mitogénekre normális. Kimériszmus: CD3 poz. sejtek vonatkozásában teljes, nincs kimériszmus a neutrophiloknál, monocytáknál és B sejteknél (szelektív rekonstitúció).

Alan W. Flake et al: Treatment of X-linked severe combined immunodeficiency by in utero transplantation of paternal bone marrow. N Engl J of Med 335:1806, 1996. Intrauterin diagnózis: időpontja 12. gestatiós hét, chorion boholyból CIDXI (II2RG mutation, DNS analízis, korábban elhalt testvérének diagnózisa ugyanaz). Eredmény: 10 hónapos korban abszolút CD poz. sejtek száma: 5248/mikroliter – 64%-a total lymphocytaszámnak, CD4 3034/mikroliter 36%-a a total lymphocytaszámnak, 10x nagyobb válasz mitogénekre mint a controlnál. Kimériszmus: T lymphocyták donor eredetűek, NK sejtek, B lymphocyták és monocyták host eredetűek. (szelektív rekonstitúció).

R.F. Schumacher et al: First intrauterine transplantation of peripheral maternal blood stemcells in a fetus with RAG defect (abstract) IXth Meeting of the ESID 3,2000.

Intrauterin diagnózis időpont: ?, RAG2 mutatio- Omenn szindroma, transzplantáció a 20.-22. héten. Eredmények: születéskor lymphocyta arány 2,8%, három hónapos korban 29,2%, kezdeti CD3:6,3%, három hónapos korban 13,8%, mitogénekre jó válasz. Kimériszmus: kevert.

MO Muench et al: Transplantation of a fetus with paternal Thy-1+, CD34+ cells for chronic granulomatous disease Bone Marrow Transplantation 27:335,2001. Intrauterin diagnózis: időpontja: 12 gestatiós hét (chorion boholyból DNS analízis) X-hez kötött gp91-phox defectus. Eredmény: két fajta fluorescens vizsgálattal mérve az oxidaze derived H₂O₂. A recipiensben a normalis sejtek aránya 0,04%. Kimériszmus: donor sejt nem detektálható.

További említést érdemlő transzplantációk:

a) sikeresek:

Touraine JL et al Lancet 1:1382, 1989 Bare lymphocyte syndrome, 26% donor HLA expresszió.

Hayward et al Fetal Diagn ther 13:8, 1998 alfa-thalassaemia mikrokimériszmus kérdéses, hogy sikeres.

b) sikertelenek:

Béta-thalassaemia, Nieman-Pick betegség, CGD, Chediak-Higashi szindroma, Hurler betegség, globoid leukodystrophia.

Mi szükséges az intrauterin transzplantáció végrehajtásához?

- a) intrauterin diagnózis, enzim, sejtszintű, molekuláris genetikai szintű
- b) a család HLA vizsgálata, a kimérizmust jelző HLA antigének regisztrálása
- c) megfelelő graft készítése
- d) UH vezérelt transzplantáció a magzati peritoneumra a 20. héttől legalább két részletben
- c) nincs értelme az intrauterin nyomonkövetésnek, mert nincs enzim ?
- d) a megszületett magzat biológiai, immunológiai, genetikai, molekuláris genetikai vizsgálata, kimérizmus ellenőrzése
- e) három hónaponként a csecsemő utánvizsgálata

Korai diagnózis a 14. gesztációs hét előtt

I

- I. u. transzplantáció a 20. héttől
- 5×10^6 - 20×10^6 sejt bejuttatása legalább két alkalommal
- Graft összetétele:
 - C34 szelekció, CD3 depletio
 - AP sejt (CD 14 szelekció, kultúra)
 - CD34/AP arány, CD34/CD3 arány