ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα στην ταξινόμηση - θεραπεία του Νευροβλαστώματος στα παιδιά και αποτύπωση 20ετούς εμπειρίας της Κλινικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων του ΠαΓΝΗ»

Παναγιώτου Γεωργία

Ειδικευόμενη Παιδιατρικής

Ιούνιος
2022

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

Στειακάκη Ευτυχία - *Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

1. **Στειακάκη Ευτυχία**- *Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης*

2. **Ραϊσάκη Μαρία**-*Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ακτινολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης*

3. **Δράκος Ηλίας** - *Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης*

© 2022
Παναγιώτου Γεωργία
ALL RIGHTS RESERVED

Πρόλογος–Ευχαριστίες:

Καταρχάς, θέλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου και καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας κ. Στειακάκη Ευτυχία, για την ουσιαστική βοήθεια και στήριξή της στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας. Παράλληλα, θέλω να την ευχαριστήσω για την υποστήριξή της, καθ' όλη την διάρκεια φοίτησής μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα και να τονίσω πόσο σημαντική είναι η δυνατότητα που μας δίνεται, να φοιτήσουμε δωρεάν σε ένα τόσο καταρτισμένο μεταπτυχιακό επιστημονικό πρόγραμμα.

Θα ήθελα επίσης, να ευχαριστήσω θερμά και τους υπόλοιπους καθηγητές της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής της διπλωματικής μου, κ. Ραϊσάκη Μαρία και κ. Δράκο Ηλία, καθώς και τους ιατρούς της Κλινικής Αιματολογίας και Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ κ. Κατζηλάκη και κ. Πελαγιάδη για την πολύτιμη βοήθειά τους κατά τη διάρκεια της καταγραφής και της αναζήτησης των φακέλων των ασθενών.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, για την συνεχή ενθάρρυνση, κατανόηση και υποστήριξη σε κάθε μου απόφαση που αφορά την επαγγελματική μου σταδιοδρομία και την εκπαίδευση μου, και τέλος να ευχαριστήσω τις φίλες μου για την έμπρακτη αλληλεγγύη και συμπαράσταση τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

		Σελίδα
	Περίληψη	1
	Abstract	4
	Συντομογραφίες	7
	ΜΕΡΟΣ Α : ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	
1.	Εισαγωγή	9
2.	Μεθοδολογία βιβλιογραφικής ανασκόπησης	10
3	Γενετική και παθοφυσιολογία	11
4	Κλινική παρουσίαση	13
5	Διάγνωση και σταδιοποίηση	15
5.1	Διάγνωση	15
5.2	Προγνωστικοί παράγοντες	17
5.3	Διαστρωμάτωση κινδύνου και σταδιοποίηση	18
6	Θεραπεία	24
6.1	Νευροβλάστωμα χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου	24
6.2	Νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου	29
6.2.1	Θεραπεία επαγωγής	30
6.2.2	Τοπικός έλεγχος της νόσου	31
6.2.3	Θεραπεία ενοποίησης	33
6.2.4	Θεραπεία συντήρησης	34
6.2.5	Θεραπεία υποτροπιάζον και ανθεκτικό νευροβλάστωμα	36
	ΜΕΡΟΣ Β : ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ	
1	Σκοπός της μελέτης	39
2	Μεθοδολογία και πληθυσμός	39
3	Αποτελέσματα	42
4	Συζήτηση	53
5	Περιορισμοί της μελέτης	57
6	Προοπτικές και μέλλον	58
7	Συμπεράσματα	58
	Βιβλιογραφία	59

Περίληψη:

Τίτλος εργασίας: ***«Νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα στην ταξινόμηση - θεραπεία του Νευροβλαστώματος στα παιδιά και αποτύπωση 20ετούς εμπειρίας (2000-2020) της Κλινικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων του ΠαΓΝΗ»***

Της: Παναγιώτου Γεωργίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Στειακάκη Ευτυχία – Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
2. Ραϊσάκη Μαρία – Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
3. Δράκος Ηλίας - Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης

Ημερομηνία: Ιούνιος 2022

Εισαγωγή:

Το νευροβλάστωμα είναι ένας εμβρυϊκός όγκος του περιφερικού συμπαθητικού νευρικού συστήματος και αποτελεί τον συχνότερο εξωκράνιο συμπαγή όγκο της παιδικής ηλικίας, καταλαμβάνοντας το 8% των νεοπλασιών και το 15% των θανάτων από καρκίνο στα παιδιά. Οι εκδηλώσεις του νευροβλαστώματος ποικίλουν ανάλογα με τη θέση του όγκου και την παρουσία ή όχι παρανεοπλασματικών συνδρόμων, ενώ ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αυτών των νευροενδοκρινών όγκων αποτελούν η πρώιμη ηλικία έναρξης, η υψηλή συχνότητα μεταστατικής νόσου κατά τη διάγνωση και η τάση για αυτόματη ίαση στη βρεφική ηλικία. Η ηλικία του ασθενούς, το στάδιο του όγκου σύμφωνα με τα συστήματα σταδιοποίησης INRG και INSS, η ιστοπαθολογική ταξινόμηση και η ενίσχυση του ογκογονιδίου MYCN είναι οι πιο τεκμηριωμένοι προγνωστικοί δείκτες. Παρά ταύτα αρκετές νέες γονιδιακές βλάβες έχουν εντοπιστεί σε σποραδικά και οικογενή περιστατικά νευροβλαστώματος που δείχνουν συσχέτιση με δυσμενή έκβαση. Όσον αφορά την έκβαση των παιδιών με νευροβλάστωμα, παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια, που κυμαίνεται από πλήρη ίαση σε ένα ποσοστό 5ετούς επιβίωσης πάνω από 90% σε ασθενείς με νόσο χαμηλού κινδύνου, έως λιγότερο από 50% 5ετούς επιβίωσης, σε ασθενείς με νόσο υψηλού κινδύνου, οι

οποίοι πιθανώς να παρουσιάσουν ανθεκτικότητα ακόμα και σε υψηλές δόσεις χημειοθεραπευτικών σχημάτων. Επομένως, απαιτείται ταυτοποίηση νέων στόχων αλλά και νέων ανοσοθεραπευτικών προσεγγίσεων, για τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών που ανήκουν σε κατηγορίες υψηλού κινδύνου.

Σκοπός:

Σκοπός της μελέτης είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τα νεότερα δεδομένα στην ταξινόμηση και θεραπεία των ασθενών με νευροβλάστωμα. Παράλληλα, θα γίνει αναδρομική καταγραφή των παιδιών με νευροβλάστωμα στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ για τα έτη 1999-2021 με σκοπό να αποτυπωθεί η εμπειρία ενός κέντρου στην κλινική πράξη και να συσχετιστούν τα δημογραφικά και κλινικά δεδομένα, τα διαθέσιμα ιστολογικά και μοριακά στοιχεία του εκάστοτε όγκου αλλά και δεδομένα που αφορούν το βιολογικό υπόστρωμα της νόσου, τη διάγνωση, τη διάκριση ομάδων κινδύνου, τη σταδιοποίηση, τη θεραπεία και την τελική έκβαση των ασθενών σε σχέση και με τη διεθνή εμπειρία την χρονική περίοδο αυτή.

Μεθοδολογία:

Η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας διενεργήθηκε στη βάση δεδομένων Pubmed και χρησιμοποιήθηκαν άρθρα κατά κύριο λόγο των τελευταίων 10 ετών. Μελετήθηκαν αναδρομικά όλα τα παιδιά με νευροβλάστωμα, τα οποία διαγνώστηκαν, νοσηλεύτηκαν και παρακολουθούνται στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ από το 1999 έως το 2021. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν, αντλήθηκαν από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών και αναζητήθηκαν όλες οι διαθέσιμες πληροφορίες για τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, η θέση της πρωτοπαθούς εστίας και οι μεταστατικές εντοπίσεις, το αποτέλεσμα της βιοψίας, αποτελέσματα εργαστηριακών και κυτταρογενετικών εξετάσεων όπου ήταν διαθέσιμα, καθώς και το είδος της θεραπείας (με βάση το τρέχον θεραπευτικό πρωτόκολλο κατά την περίοδο νοσηλείας του) και η έκβαση της νόσου.

Αποτελέσματα:

Κατά το χρονικό διάστημα της παρούσας καταγραφής, δηλαδή από το 1999 έως το 2021, διαγνώστηκαν στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ 28 ασθενείς με νευροβλάστωμα, με διάμεση ηλικία διάγνωσης τους 28 μήνες, ενώ όσον αφορά την κατανομή φύλου, τα αγόρια υπερτερούσαν σε σχέση με τα κορίτσια, με αναλογία 2,1/1. Η συχνότερη θέση της πρωτοπαθούς εστίας ήταν το επινεφρίδιο, ενώ στην κλινική παρουσίαση της νόσου, οι περισσότεροι ασθενείς ήταν ασυμπτωματικοί κατά τη διάγνωση. Μεταστατική νόσο στη διάγνωση είχαν 15 από τα 28 παιδιά (53,5%), με συχνότερη θέση μεταστάσεων να είναι τα οστά (75%), ενώ ακολουθούν σε συχνότητα μεταστάσεις σε μυελό των οστών, ήπαρ, πνεύμονες και απομακρυσμένοι λεμφαδένες. Υποτροπή εμφάνισαν 8 παιδιά (28,5%), εκ των οποίων τα 5 κατέληξαν. Στους ασθενείς με νευροβλάστωμα, στατιστικά σημαντικός δυσμενής προγνωστικός παράγοντας για υποτροπή βρέθηκε να είναι το στάδιο νόσου, η ηλικία διάγνωσης >18 μήνες, τα δυσμενή ιστολογικά χαρακτηριστικά σύμφωνα με την κατάταξη INPC, η αυξημένη φερριτίνη και LDH ορού και η περίσσεια του χρωμοσώματος 17q ($p<0,05$). Από τους 5 ασθενείς οι οποίοι κατέληξαν, όλοι είχαν προηγουμένως εμφανίσει υποτροπή, ήταν σε νόσο σταδίου Μ, είχαν δυσμενή ιστολογικά χαρακτηριστικά και φαρμακοανθεκτικά νευροβλαστώματα πολύ υψηλού κινδύνου.

Συμπεράσματα: Από τα αποτελέσματα της αναδρομικής μελέτης, αρκετά συμφωνούν με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας, ενώ οι διαφορές που υπάρχουν οφείλονται, αφενός στο μικρό δείγμα ασθενών και αφετέρου στην ιατρική εξέλιξη και στις αλλαγές στα θεραπευτικά πρωτόκολλα, που έχουν επέλθει τα τελευταία χρόνια. Η συνέχιση της καταγραφής των παιδιών με νευροβλάστωμα θα είναι πολύ σημαντική ώστε να οδηγήσει σε ασφαλέστερα αποτελέσματα. Παρά τα βήματα που έχουν γίνει τις τελευταίες δυο δεκαετίες, στην αντιμετώπιση του νευροβλαστώματος, η πρόγνωση σε παιδιά με νόσο αυξημένου κινδύνου παραμένει δυσμενής. Στόχος λοιπόν, είναι η ανεύρεση νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων, με στοχευμένες μοριακές θεραπείες αλλά και νέα ανοσοθεραπευτικά σχήματα, τα οποία να ενσωματωθούν στα υπάρχοντα πρωτόκολλα θεραπείας, ώστε να βελτιωθεί το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών εκείνων που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου.

Λέξεις κλειδιά: νευροβλάστωμα, παιδιά, βρέφη, διάγνωση, ομάδες κινδύνου, θεραπεία, έκβαση

Abstract:

Title: ***"Current data in the classification and treatment of neuroblastoma in children and depiction of 20-year experience in the Department of Pediatric Hematology and Oncology of the University General Hospital of Heraklion (PAGNI)"***

By: Panagiotou Georgia

Assessment Committee:

1. Stiakaki Eftichia, Professor of Pediatric Hematology - Oncology, School of Medicine, University of Crete (Supervisor)
2. Raisaki Maria, Associate Professor of Pediatric Radiology, School of Medicine, University of Crete
3. Drakos Ilias, Associate Professor of Pathology, School of Medicine, University of Crete

Date: June, 2022

Introduction:

Neuroblastoma is a fetal tumor of the peripheral sympathetic nervous system and is the most common extracranial solid tumor in childhood, accounting for 8% of malignancies and 15% of childhood cancer deaths. The manifestations of neuroblastoma vary depending on the location of the tumor and the presence or absence of paraneoplastic syndromes, while special features of these neuroendocrine tumors are the early age of onset, the high frequency of metastatic disease at diagnosis and the tendency for automatic healing in infancy. The age of the patient, the stage of the tumor according to the staging systems INRG and INSS, the histopathological classification and the amplification of the oncogene MYCN are the most documented prognostic indicators. Nevertheless, several new gene lesions have been identified in sporadic and familial cases of neuroblastoma that show an association with adverse outcome. Regarding the outcome of children with neuroblastoma, it shows great heterogeneity, ranging from complete cure to a 5-year survival rate of over 90% in patients with low-risk disease, to less than 50% of 5-year survival, in patients with high-risk disease, who are likely to be resistant even to high doses of chemotherapy regimens. Therefore, it is necessary to identify new targets and new immunotherapeutic approaches, in order to increase the survival rates of patients belonging to high-risk categories.

Purpose:

The purpose of the study is to review the literature on the latest data in the classification and treatment of patients with neuroblastoma. At the same time, there will be a retrospective recording of children with neuroblastoma at the Pediatric Hematology-Oncology Clinic PAGNI in the years 1999-2021 in order to capture the experience of a center in clinical practice and to correlate the demographic and clinical data, available histological and molecular data. and data on the biological background of the disease, the diagnosis, the distinction of risk groups, the staging, the treatment and the final outcome of the patients in relation to the international experience during this time period.

Methodology:

The review of the international literature was carried out in the Pubmed database and articles from the last 10 years were used. All children with neuroblastoma who were diagnosed, hospitalized and monitored at the Pediatric Hematology-Oncology Clinic PAGNI from 1999 to 2021 were retrospectively studied. The data used were extracted from patients' medical records and all available information on clinical characteristics of patients, location of primary lesion and metastatic localization, biopsy result, laboratory and cytogenetic test results where available, as well as type of treatment (based on current treatment protocol during hospitalization) and outcome of the disease.

End Results:

During the period between 1999 and 2021, from which this study gathered data, 28 patients with neuroblastoma were diagnosed in the Pediatric Hematology - Oncology Clinic of the Pancretan General Hospital of Herakleion, with the mean age of diagnosis being 28 months of age and when distributed based on sex, males outweighed females 2.1/1. The most common primary sitewas the adrenal glands and regarding clinical presentation most patients were asymptomatic. Metastatic disease was present in 15 out of 28 patients at the time of diagnosis (53,5%), with the most common site of metastases being the bones (75%), and followed by bone marrow, liver, lungs and distal lymph nodes. Recurrence occurred in 8 children (28,5%), out of which 5 passed away. In patients with neuroblastoma, statistically important negative predicting factors were found to be the stage of the disease, the age of diagnosis (>18 months), the adverse histological findings according to the INPC classification, elevated ferritin levels and

the excess of the 17q chromosome ($p<0,05$). Of the 5 patients who died, all of them exhibited a relapse, were in M-stage disease, had unfavorable histological findings and high risk, drug resistant neuroblastomas.

Conclusions:

From the results of the retrospective study, many agree with the data of the literature, while the differences are due, on the one hand to the small sample of patients and on the other hand to the medical development and changes in treatment protocols that have occurred in recent years. Continuing to record children with neuroblastoma will be very important to lead to safer results. Despite the bounds in the treatment of neuroblastoma over the past two decades, the prognosis in children at high risk remains poor. The aim is to find new therapeutic approaches with targeted molecular therapies as well as new immunotherapeutic regimens, which are integrated into existing treatment protocols, in order to improve the survival rate of those patients who belong to high-risk groups.

Keywords: neuroblastoma, children, infants, diagnosis, risk groups, treatment, outcome

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

COG: Children's Oncology Group

LR: Low Risk

IR: Intermediate Risk

HR: High Risk

TERT: Telomerase Reverse Transcriptase

ATRX: Alpha-thalassemia/mental retardation, X-linked

ALT: Alternative Lengthening of Telomeres

ALK: Anaplastic lymphoma kinase

HSCR: Hirschsprung disease

CCHS: Congenital central hypoventilation syndrome

NF1: Neurofibromatosis type 1

PHOX2B: Paired Like Homeobox 2B

NCP: Neurocristopathy

SNPs: Single-Nucleotide Polymorphisms

VIP: Vasoactive Intestinal Peptide

OMS: Opsoclonus-myoclonus syndrome

CT: Computed Tomography scan

MRI: Magnetic Resonance Imaging

HVA: Homovanillic acid

VMA: Vanillyl mandelic acid

INRG: International Neuroblastoma Risk Group

INRGSS: International Neuroblastoma Risk Group Staging System

INSS: International Neuroblastoma Staging System

IDRFs: Imaging Defined Risk Factors

GNB: Ganglioneuroblastoma

GN: Ganglioneuroma

FH: Favorable Histology

UH: Unfavorable Histology

MKI: Mitosis-Karyorrhexis Index

OS: Overall Survival

EFS: Event-free survival

IMRT: IntensityModulated Radiation Therapy

IL-2: Interleukin 2

GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

ΜΕΡΟΣ Α: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το νευροβλάστωμα είναι ένας εμβρυϊκός όγκος του περιφερικού συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ο οποίος προέρχεται από αρχέγονα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας. Είναι ο πιο κοινός εξωκράνιος συμπαγής όγκος της παιδικής ηλικίας και ο συχνότερος τύπος νεοπλάσματος που διαγιγνώσκεται σε βρέφη [1], ενώ αντιπροσωπεύει το 7% όλων των νεοπλασιών σε ασθενείς ηλικίας < 15 ετών και το 15% των θανάτων από καρκίνο στην παιδική ηλικία [2]. Επιδημιολογικά, η συχνότητα του νευροβλαστώματος είναι 10,5 παιδιά ανά εκατομμύριο, ηλικίας 0 έως 14 ετών, η μέση ηλικία διάγνωσης είναι οι 18 μήνες [4], με το 40% των ασθενών να διαγιγνώσκονται στη βρεφική ηλικία και το 90% σε ηλικία <10 ετών [7]. Το Children ’s Oncology Group (COG) εκτιμά ότι το νεογνικό νευροβλάστωμα, που ορίζεται ως νευροβλάστωμα που διαγιγνώσκεται προγεννητικά ή εντός 28 ημερών από τη γέννηση, αντιπροσωπεύει το 5% όλων των περιπτώσεων νευροβλαστώματος [49]. Το νευροβλάστωμα είναι πιο κοινό στον λευκό πληθυσμό (9.7 ανά 1 εκατομμύριο) από ό,τι στον αφροαμερικανικό πληθυσμό (6,8 ανά 1 εκατομμύριο) και πιο συχνά παρουσιάζεται στα αγόρια (8,5 ανά 1 εκατομμύριο) από ότι στα κορίτσια (7,6 ανά 1 εκατομμύριο) [58]. Ερευνητικές μελέτες έχουν αναλύσει διάφορους παράγοντες που μπορεί να συμβάλουν στην παθογένεση του νευροβλαστώματος, συμπεριλαμβανομένων ιών, χημικά, ακτινοβολία και φάρμακα, χωρίς να έχει αποδειχθεί ισχυρή αιτιότητα που να υποστηρίζει το ρόλο περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου στην παθογένεση.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι πρόδρομοι των κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας μεταναστεύουν από τον ραχιαίο νευρικό σωλήνα και διαφοροποιούνται όταν φτάσουν στις κατάλληλες θέσεις σε ιστούς και όργανα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως, ελαττώματα στη μετανάστευση, ωρίμανση ή διαφοροποίηση των κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη νευροβλαστώματος [3]. Ένα από τα ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά του νευροβλαστώματος είναι η μοναδική κλινική και βιολογική ετερογένεια των όγκων με ορισμένα παιδιά να έχουν όγκους που υποχωρούν πλήρως

ή που διαφοροποιούνται αυθόρμητα χωρίς θεραπεία, ενώ άλλα παιδιά έχουν εκτεταμένους μεταστατικούς όγκους με κακή έκβαση παρά την επιθετική θεραπεία. Η πρόγνωση του νευροβλαστώματος ποικίλλει επίσης ανάλογα με την ηλικία. Τα παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους, κατά τη διάγνωση έχουν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό 5ετούς επιβίωσης σε σύγκριση με παιδιά μεγαλύτερα του 1 έτους [5,6]. Χρησιμοποιώντας επιλεγμένους κλινικούς, παθολογικούς και γενετικούς παράγοντες, οι ασθενείς μπορούν να υποδιαιρεθούν σε ομάδες κινδύνου για θεραπεία και να κατηγοριοποιηθούν ως χαμηλού (LR), ενδιάμεσου (IR) και υψηλού κινδύνου (HR) για υποτροπή [7]. Τα τρέχοντα ποσοστά συνολικής επιβίωσης για ασθενείς με νευροβλάστωμα χαμηλού κινδύνου είναι μεγαλύτερα από 90% και τα θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με νευροβλάστωμα χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου έχουν σχεδιαστεί έτσι ώστε να μειώνουν περαιτέρω τη θεραπευτική ένταση και τη σχετιζόμενη τοξικότητα. Ωστόσο, τα ποσοστά επιβίωσης για ασθενείς με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου είναι λιγότερο από 50% παρά την επιθετική, πολυπαραγοντική θεραπεία και την προσθήκη ανοσοθεραπείας με αντισώματα που στρέφονται κατά του αντιγόνου GD2 [3]. Επομένως, απαιτείται ταυτοποίηση νέων στόχων αλλά και νέων ανοσοθεραπευτικών προσεγγίσεων, οι οποίες θα αυξήσουν τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών που ανήκουν σε κατηγορίες υψηλού κινδύνου (4). Μέσα σε αυτό το συνεχόμενα εξελισσόμενο πεδίο έρευνας, η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία θα ασχοληθεί με την ανασκόπηση των σημαντικότερων εξελίξεων που αφορούν τις μοριακές και γενετικές βλάβες στο νευροβλάστωμα, καθώς θα γίνει και αναφορά στην ταξινόμηση των ασθενών σε ομάδες κινδύνου και στην νεότερη θεραπευτική τους προσέγγιση.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, σχετικά με τα νεότερα δεδομένα στην παθοφυσιολογία, την κλινική παρουσίαση, την διάγνωση, τη διαστρωμάτωση του κινδύνου, τη σταδιοποίηση και την νεότερη θεραπευτική τους προσέγγιση στο νευροβλάστωμα, έγινε με χρήση της βάσης δεδομένων του Pubmed. Για να γίνει η αναζήτηση, χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά, όπως neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, diagnosis, prognosis, treatment. Κατά την αναζήτηση των

βιβλιογραφικών δεδομένων, χρησιμοποιήθηκαν επίσης φίλτρα που αφορούσαν το είδος του άρθρου, την γλώσσα (άρθρα που είναι αποκλειστικά στην αγγλική γλώσσα) και την χρονολογία δημοσίευσης, καθώς επίσης η αναζήτηση περιορίστηκε σε βιβλιογραφία των τελευταίων 10 ετών με τις αντίστοιχες παραπομπές τους.

3. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι ασθενείς θεωρούνται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο θανάτου εάν διαγνωστούν με μεταστατική νόσο όταν είναι άνω των 18 μηνών ή όταν ο όγκος τους παρουσιάζει ενίσχυση του ογκογονιδίου MYCN [56]. Εκτός από την ενίσχυση MYCN, αναδιατάξεις της περιοχής TERT (που κωδικοποιεί την καταλυτική υπομονάδα της τελομεράσης) ή αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στο ATRX (που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης) έχουν βρεθεί κυρίως σε όγκους υψηλού κινδύνου [57]. Ενώ τόσο οι αλλαγές στο MYCN όσο και στο TERT, οδηγούν σε διατήρηση των τελομερών μέσω επαγωγής της τελομεράσης, οι μεταλλάξεις που οδηγούν σε απώλεια λειτουργίας του ATRX έχουν συσχετιστεί με την ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού επιμήκυνσης των τελομερών (ALT) [57]. Τα νευροβλαστώματα φιλοξενούν επίσης επαναλαμβανόμενες μεταλλάξεις στην ALK (που κωδικοποιεί έναν υποδοχέα κινάσης τυροσίνης) [57]. Μέχρι σήμερα, αυτά τα γονιδιακά δεδομένα δεν έχουν δημιουργήσει ένα συνολικό μοντέλο παθογένεσης που να μπορεί να εξηγήσει τους εξαιρετικά αποκλίνοντες κλινικούς φαινοτύπους του νευροβλαστώματος.

Όσον αφορά το οικογενές νευροβλάστωμα, η συχνότητά του υπολογίζεται σε 1% έως 2% [20]. Συχνά παρουσιάζεται με σοβαρά κλινικά χαρακτηριστικά, όπως μικρότερη ηλικία διάγνωσης, με διάμεση ηλικία διάγνωσης τους 9 μήνες, αμφοτερόπλευρους όγκους των επινεφριδίων και πολυεστιακή νόσο. Ο τρόπος κληρονομικότητας είναι αυτοσωμικός επικρατής με ατελή διεισδυτικότητα, ενώ μπορεί να εμφανίζεται σε ασθενείς με άλλες διαταραχές της νευρικής ακρολοφίας, όπως η νόσος Hirschsprung (HSCR), το συγγενές σύνδρομο κεντρικού υποαερισμού (CCHS) και η νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1). Μεταλλάξεις στο γονίδιο Phox2b έχουν ανιχνευθεί σε υποσύνολα ασθενών με οικογενή NB και συνήθως συσχετίζονται με άλλες νευροκριστοπάθειες (NCP), όπως HSCR και CCHS [21,22,23]. Μεταλλάξεις στο

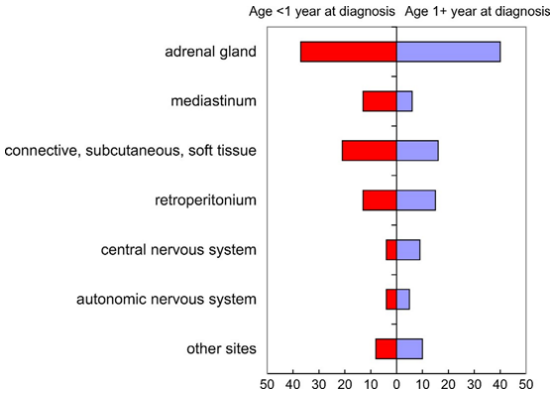
γονίδιο Phox2b έχουν επίσης ανιχνευθεί σε περίπου 2% των σποραδικών NB. Μελέτες σε οικογενή NB εντόπισαν υποψήφιες περιοχές χρωμοσωμικής προδιάθεσης συμπεριλαμβανομένων των 16p, 12p και 2p [24,25] και οδήγησαν στον εντοπισμό μεταλλάξεων βλαστικής σειράς στον τομέα της κινάσης τυροσίνης του ογκογονιδίου ALK [26,27]. Οι σποραδικοί όγκοι NB φιλοξενούν επίσης ανωμαλίες στο ALK, συμπεριλαμβανομένων γονιδιακή ενίσχυση (2%-3%) και λανθασμένες μεταλλάξεις (8%-12%) [26,27] που μπορούν να στοχευθούν φαρμακολογικά από αναστολείς [28,29,30]. Περιπτώσεις NB ανιχνεύονται και σε άλλα οικογενή σύνδρομα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Beckwith-Wiedemann [31], Li-Fraumeni [32,33], Noonan, ορισμένων υπότυπων της αναιμίας Fanconi και ορισμένων συνδρόμων χρωμοσωμικής θραύσης [34,35]. Πρόσφατες μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος, με χρήση περιφερικού αίματος από χιλιάδες ασθενείς με NB, έχουν επίσης εντοπίσει γενετικές παραλλαγές βλαστικής σειράς που μπορεί να προδιαθέτουν σε ανάπτυξη σποραδικών μορφών NB. Αυτές οι παραλλαγές περιλαμβάνουν μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) σε LINC00340, BARD1, LMO1, DUSP12, DDX4, LIN28B, HACE1 και TP53 [36]. Σε αντίθεση με τις σπάνιες μεταλλάξεις βλαστικής σειράς στο ALK και το Phox2B που περιγράφηκαν προηγουμένως, αυτά τα SNPs είναι πιο συχνά αλλά μεμονωμένα έχουν λιγότερο δραματικές επιπτώσεις στο κίνδυνο ανάπτυξης NB [36].

Οι σωματικές μεταλλάξεις ευθύνονται για περισσότερο από το 98% των περιπτώσεων νευροβλαστώματος [59]. Αρκετές γενετικές αλλοιώσεις έχουν ταυτοποιηθεί, συμπεριλαμβανομένης της γονιδιακής ενίσχυσης, των χρωμοσωμικών αλλοιώσεων και των γονιδιακών πολυμορφισμών. Ο σημαντικότερος βιοδείκτης στα νευροβλαστώματα είναι το γονίδιο MYCN, η ενίσχυση του οποίου, ανιχνεύεται σε περίπου 20% των περιπτώσεων [58]. Σωματικές μεταλλάξεις στο ογκογονίδιο της κινάσης του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK), υπάρχουν σε περίπου 14% των περιπτώσεων νευροβλαστώματος [60]. Και οι δύο γονιδιακές ενισχύσεις MYCN και ALK σχετίζονται με επιθετικό φαινότυπο όγκου και κακή πρόγνωση. Επίσης, κέρδος ή απώλεια συγκεκριμένων χρωμοσωμικών τμημάτων βρίσκεται σχεδόν σε όλα τα νευροβλαστώματα υψηλού κινδύνου. Οι σημαντικότερες αλλαγές περιλαμβάνουν περίσσεια σε περιοχή του χρωμοσώματος 17q και απώλεια τμημάτων στα χρωμοσώματα 11q και 1p [59]. Τέλος, ο αριθμός ολόκληρων χρωμοσωμάτων σε ένα κύτταρο, γνωστός και ως πλοειδία του DNA, είναι ένας άλλος προγνωστικός δείκτης.

Τα κύτταρα του όγκου, μπορεί να έχουν περισσότερα (υπερπλοειδία) ή λιγότερα (υποπλοειδία) από τον κανονικό αριθμό αντιγράφων ολόκληρων χρωμοσωμάτων. Όπως και με τους περισσότερους άλλους παιδιατρικούς καρκίνους, έτσι και στα νευροβλαστώματα, η υπερπλοειδία είναι πιο ευνοϊκός προγνωστικός παράγοντας από την υποπλοειδία [13]. Συμπερασματικά, υπάρχει μεγάλη ποικιλία πιθανών γενετικών αλλοιώσεων, που οδηγεί σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών παρουσιάσεων.

4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

Η κλινική παρουσίαση του νευροβλαστώματος ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με την ηλικία, με την έκταση της νόσου και την εντόπιση του όγκου, ο οποίος μπορεί να εμφανιστεί οπουδήποτε κατά μήκος της συμπαθητικής αλύσου. (Εικόνα 1, Πίνακας 1).



Εικόνα 1. Ποσοστό κατανομής των NBs ανά κύρια τοποθεσία και ηλικία [5].

Οι περισσότεροι από αυτούς (65%), εμφανίζονται στην κοιλιακή χώρα, με συνηθέστερη θέση εντόπισης τα επινεφρίδια και μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να σχετίζονται με υπέρταση, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμό και δυσκοιλιότητα. Άλλες τοποθεσίες περιλαμβάνουν τον τράχηλο, το θώρακα και τη λεκάνη. Η πρωτοπαθής εστία σχετίζεται με την ηλικία και την έκβαση της νόσου [8]. Οι όγκοι στην περιοχή του λαιμού και του θώρακα είναι πιο συχνοί στα βρέφη και μπορεί να παρουσιάσουν σύνδρομο Horner (ετερόπλευρη πτώση βλεφάρου, μύση και ενόφθαλμο) μαζί με αναπνευστικά συμπτώματα. Η διείσδυση του μυελού των οστών από κύτταρα του νευροβλαστώματος, που υπάρχει στο 80% των μεταστατικών ασθενών, μπορεί να προκαλέσει αναιμία και θρομβοπενία. Οι μεταστάσεις στα οστά, με ποσοστό εμφάνισης 5% έως 15% μπορεί να είναι πολύ επώδυνες προκαλώντας χωλότητα ή

άρνηση βάδισης [9,14]. Δύο σπάνια παρανεοπλασματικά σύνδρομα που σχετίζονται με το NB περιλαμβάνουν την εκκριτική διάρροια που προκαλείται από κύτταρα του όγκου, τα οποία παράγουν το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP) [10,11] και το σύνδρομο οψόκλωνος μυόκλωνος (OMS), γνωστό και ως οψόκλωνος - μυόκλωνος - αταξία, το οποίο περιλαμβάνει το 2% έως 3% των ασθενών και συνδέεται συνήθως με καλά διαφοροποιημένους όγκους, ευνοϊκών χαρακτηριστικών [12,13]. Το OMS χαρακτηρίζεται από μυοκλονίες και τυχαίες οφθαλμικές κινήσεις με ή χωρίς παρεγκεφαλιδική αταξία, τα οποία αποδίδονται σε ανοσοδιαμεσολαβούμενες επιδράσεις και συχνά επιμένουν μετά την εκτομή του όγκου, με αποτέλεσμα σημαντικές νευροαναπτυξιακές συνέπειες, συμπεριλαμβανομένων κινητικών βλαβών, καθυστέρηση της ομιλίας και σημαντικές γνωστικές δυσλειτουργίες [15]. Περίπου οι μισοί ασθενείς παρουσιάζουν εντοπισμένη ή περιφερειακή νόσο και το 35% έχει περιφερειακή λεμφαδενική εξάπλωση κατά τη διάγνωση. Απομακρυσμένες μεταστάσεις ανιχνεύονται στο 50% των ασθενών κατά τη διάγνωση, με εξάπλωση τόσο μέσω της λεμφικής όσο και της αιματογενούς οδού, με τα οστά, το μυελό των οστών και το ήπαρ να είναι οι πιο κοινές μεταστατικές θέσεις [3]. Το NB παρουσιάζει μια προδιάθεση μετάστασης σε μεταφύσεις των οστών, στα οστά του κρανίου και στους οφθαλμικούς κόγχους, με αποτέλεσμα να παρουσιάζεται κλινικά με περικογχικές εκχυμώσεις ("raccoon eyes"), πρόπτωση βλεφάρων και δυνητικά προβλήματα όρασης. Σε αντίθεση με τη συχνή έλλειψη συμπτωμάτων που αφορά τοπικούς όγκους, οι ασθενείς με εκτεταμένη νόσο, μπορεί να εμφανίσουν συστηματικά γενικευμένα συμπτώματα, όπως πυρετό, πόνο, ευερεθιστότητα και απώλεια βάρους. Λιγότερο κοινές θέσεις μεταστάσεων κατά τη διάγνωση περιλαμβάνουν τον πνεύμονα [16] και τον εγκέφαλο, ωστόσο, η νόσος του ΚΝΣ σε υποτροπή είναι ολοένα και συχνότερη [17,18]. Στα βρέφη υπάρχει ένα ασυνήθιστο πρότυπο μεταστάσεων (στάδιο 4S ή MS), που χαρακτηρίζεται από όζους δέρματος και/ή διάχυτη συμμετοχή του ήπατος με ηπατομεγαλία που συχνά συνοδεύεται με αναπνευστική δυσχέρεια [19].

Πίνακας 1. Κλινική παρουσίαση και συμπτώματα του Νευροβλαστώματος με βάση την εντόπιση [3].

Εντόπιση	Κλινικά σημεία και συμπτώματα
Κοιλιά / πύελος	Πόνος, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, κατακράτηση ούρων,υπέρταση
Θώρακας	Αναπνευστική δυσχέρεια, σύνδρομο Horner
Τράχηλος	Μάζα, οίδημα

Μεταστάσεις	Ευερεθιστότητα, πόνος στα οστά, κυτταροπενίες (πετέχειες, εκχυμώσεις, ωχρότητα), περικογχικές εκχυμώσεις, πυρετός, απώλεια βάρους, λεμφαδενοπάθεια
4S / 4M Μεταστάσεις	Ηπατομεγαλία, διαταραχές πήξης, υπερχολερυθριναιμία, αναπνευστική δυσχέρεια, οζίδια του δέρματος
Παρανεοπλασματικά σύνδρομα	OMS: μυοκλονίες και τυχαία κίνηση των ματιών, με ή χωρίς παρεγκεφαλιδική αταξία Όγκοι που εκκρίνουν VIP: εκκριτική διάρροια

Συντομογραφίες: OMS: Opsoclonus myoclonus ataxia syndrome; VIP: vasoactive intestinal peptide

5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

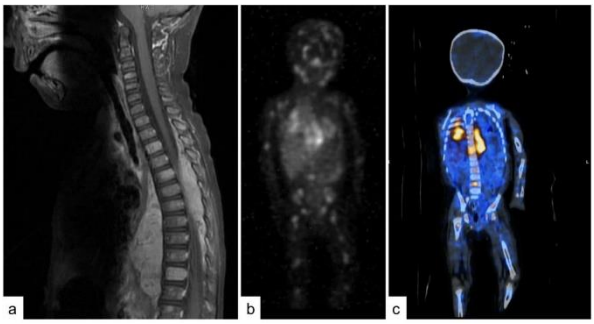
5.1 Διάγνωση

Γενικά, απαιτείται βιοψία του πρωτοπαθούς όγκου του νευροβλαστώματος ή μιας μεταστατικής βλάβης για να τεθεί η διάγνωση, ωστόσο μπορεί και να γίνει με βάση τη συμμετοχή του μυελού των οστών και τις αυξημένες κατεχολαμίνες στα ούρα εάν υπάρχει υψηλός κίνδυνος επιπλοκών μετά από βιοψία του όγκου. Επίσης, κρίνεται απαραίτητη η ανατομική απεικόνιση της πρωτοπαθούς εστίας, καθώς και οστεομυελική βιοψία και απεικόνιση με ολόσωμα σπινθηρογράφημα με χρήση I-23 (MIBG) ή FDG-PET αξονική τομογραφία, εφόσον το MIBG δεν είναι διαγνωστικό [37]. Το υπερηχογράφημα είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται συχνότερα για την αξιολόγηση του εμβρύου και, ως εκ τούτου, είναι η μέθοδος με την οποία ανιχνεύονται οι περισσότερες μάζες των επινεφριδίων προγεννητικά. Η υπερηχογραφική απεικόνιση γενικά επαναλαμβάνεται κατά τη μεταγεννητική περίοδο για να επιβεβαιωθεί η παρουσία μαζών των επινεφριδίων που ανιχνεύονται στην προγεννητική περίοδο. Στη συνέχεια εκτελείται αξονική τομογραφία (CT) ή μαγνητική τομογραφία (MRI) για να βοηθήσει στην διαφορική διάγνωση του όγκου και να γίνει περαιτέρω ανατομικός προσδιορισμός. Η μαγνητική τομογραφία είναι η προτιμώμενη μέθοδος για την ανίχνευση μεταστάσεων στα οστά και στον μυελό των οστών και αναδεικνύει με μεγαλύτερη ακρίβεια την ενδοσπονδυλική επέκταση του όγκου [50].Το σπινθηρογράφημα με MIBG I-123 είναι η προτιμώμενη μέθοδος απεικόνισης για την αξιολόγηση της μεταστατικής εξάπλωσης του νευροβλαστώματος (Εικόνα 2). Επιπλέον, είναι πολύ χρήσιμο για την

παρακολούθηση της νόσου και τον εντοπισμό των υποτροπών. Ωστόσο, περίπου το 10% των όγκων νευροβλαστώματος δεν εμφανίζουν πρόσληψη MIBG.

Ο εργαστηριακός έλεγχος για πιθανό νευροβλάστωμα σε νεογνά είναι περιορισμένος και μη ειδικός. Οι εξετάσεις αίματος περιλαμβάνουν: γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) και φερριτίνη ορού, και τα δύο στερούνται ειδικότητας για το νευροβλάστωμα αλλά έχουν προγνωστική σημασία. Τα υψηλά επίπεδα LDH και φερριτίνης στον ορό αντανακλούν την υψηλή πολλαπλασιαστική δραστηριότητα του όγκου και/ή το μεγάλο φορτίο του όγκου. Επίπεδα LDH μεγαλύτερα από 1500 IU/L και επίπεδα φερριτίνης μεγαλύτερα από 150 ng/mL φαίνεται να σχετίζονται με κακή πρόγνωση [51]. Τα επίπεδα των κατεχολαμινών στα ούρα είναι ένας εξαιρετικά ειδικός εργαστηριακός δείκτης για το νευροβλάστωμα. Το νευροβλάστωμα χαρακτηρίζεται από την ικανότητα έκκρισης προϊόντων κατεχολαμινών, οι μεταβολίτες των οποίων (δηλαδή, HVA και VMA) μπορούν να ανιχνευθούν στα ούρα σε περισσότερο από το 90% των ασθενών με νευροβλάστωμα. Έτσι, τα δείγματα ούρων είναι κλινικά πολύτιμα για τη διάγνωση του νευροβλαστώματος και τον προσδιορισμό της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Τα επίπεδα αυτών των δύο καταβολιτών στα ούρα μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες εξέλιξης ή υποτροπής του όγκου [52].

Εικόνα 2: Ασθενής με νευροβλάστωμα οπίσθιου μεσοθωρακίου [86]



α) MRI, που δείχνει μια παρασπονδυλική μάζα που εισβάλλει στον σπονδυλικό σωλήνα σε πολλά επίπεδα της ΘΜΣΣ, προκαλώντας συμπίεση του νωτιαίου μυελού, με συνοδές πολλαπλές μεταστάσεις σε σώματα των σπονδύλων.

b) MIBG, που δείχνει τον πρωτοπαθή όγκο του θώρακα με εκτεταμένη μεταστατική νόσο που περιλαμβάνει τα οστά.

c) SPECT, που συνδυάζει MIBG και CT για τον καλύτερο εντοπισμό της πρόσληψης MIBG.

5.2 Προγνωστικοί παράγοντες

Με τη βιολογική και κλινική ετερογένεια των όγκων του νευροβλαστώματος, έχει εντοπιστεί μια ποικιλία προγνωστικών παραγόντων που σχετίζονται με τα αποτελέσματα των ασθενών. Οι στρατηγικές θεραπείας για παιδιά με νευροβλάστωμα έχουν προσαρμοστεί σύμφωνα με την προβλεπόμενη ανταπόκριση στη θεραπεία και τον κίνδυνο υποτροπής [41]. Η διαστρωμάτωση της θεραπείας γίνεται όλο και πιο σημαντική, καθώς αποκτούμε καλύτερη κατανόηση των κλινικών και βιολογικών παραγόντων κινδύνου. Αυτοί οι προγνωστικοί παράγοντες κυμαίνονται από κλινικούς παράγοντες, όπως το στάδιο του όγκου και η ηλικία του ασθενούς κατά τη διάγνωση, έως τα βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου, όπως η ιστολογία και η πλοειδία του DNA, κυτταρογενετικοί παράγοντες που περιλαμβάνουν ενίσχυση του ογκογονιδίου MYCN, βασικές χρωμοσωμικές απώλειες ή κέρδη καθώς και άλλοι μοριακοί δείκτες (Πίνακας 2). Όσον αφορά την ηλικία, ασθενείς ηλικίας ≤18 μηνών κατά τη διάγνωση έχουν καλύτερη πρόγνωση από τα παιδιά ηλικίας >18 μηνών. Οι ασθενείς, όμως, με μεταστατική νόσο χωρίς ενίσχυση MYCN ή τμηματικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ηλικίας 12-18 μηνών, αντιμετωπίζονται στη μελέτη υψηλού κινδύνου, αν και με μειωμένη ένταση θεραπείας.

Πίνακας 2. Προγνωστικοί παράγοντες και χαρακτηριστικά νευροβλαστώματος [3].

	Ευνοϊκά	**Μη ευνοϊκά**
<u>Κλινικοί παράγοντες</u>		
Στάδιο	1, 2, 4s	3,4
Ηλικία διάγνωσης	<547 ημέρες	>547ημέρες
<u>Βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου</u>		
Ιστολογία Shimada	ευνοϊκό	μη ευνοϊκό
Γαγγλιονευροβλάστωμα	μεικτού τύπου	οζώδες τύπου
Περιεχόμενο DNA	υπερπλοϊδία	υποπλοϊδία
Διαφοροποίηση	χαμηλή	υψηλή
<u>Κυτταρογενετική</u>		
Ογκογονίδιο n-myc	χωρίς ενίσχυση	ενίσχυση (>10αντίγραφα)
Χρωμόσωμα 1p36	φυσιολογικό	απώλεια
Χρωμόσωμα 11q	φυσιολογικό	απώλεια
Χρωμόσωμα 17q	φυσιολογικό	περίσσεια
<u>Καρκινικοί δείκτες του ορού</u>		
Φερριτίνη	χαμηλή	υψηλή
Γαλακτική δεϋδρογονάση (LDH)	χαμηλή	υψηλή
<u>Διάφοροι άλλοι δείκτες</u>		
Caspase 8	εκφράζεται	μεθυλίωση
RASSF1A	εκφράζεται	μεθυλίωση
Trk A	υψηλή	χαμηλή
Trk B	-	υψηλή

CD44 MRD	χαμηλή χαμηλή	χαμηλή υψηλή

5.3 Διαστρωμάτωση κινδύνου και σταδιοποίηση

Πριν από το σχηματισμό της Διεθνούς Ομάδας Κινδύνου για το Νευροβλάστωμα (INRG), χρησιμοποιήθηκαν πολλαπλά συστήματα σταδιοποίησης σε όλο τον κόσμο, καθιστώντας δύσκολη την εκτέλεση και τη σύγκριση κλινικών δοκιμών. Το πιο πρόσφατο και συχνά χρησιμοποιούμενο ήταν το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης του Νευροβλαστώματος (INSS), που χρησιμοποιήθηκε περίπου από το 1989 έως το 2010 και βασίστηκε, εν μέρει, στην έκταση της χειρουργικής εκτομής.

Σύμφωνα με αυτό το σύστημα, σχηματίστηκαν τα ακόλουθα στάδια:

- Στάδιο 1: εντοπισμένη νόσος, με πλήρη εξαίρεση του όγκου με ή χωρίς μικροσκοπική υπολειμματική νόσο, ομόπλευροι λεμφαδένες αρνητικοί για νόσο μικροσκοπικά.
- Στάδιο 2A: εντοπισμένη νόσος με ατελής εξαίρεση του όγκου, ομόπλευροι μη προσκολλημένοι λεμφαδένες αρνητικοί για νόσο μικροσκοπικά.
- Στάδιο 2B: εντοπισμένη νόσος με ατελής ή πλήρη εξαίρεση του όγκου, ομόπλευροι μη προσκολλημένοι λεμφαδένες θετικοί για νόσο μικροσκοπικά, ετερόπλευροι λεμφαδένες αρνητικοί.
- Στάδιο 3: μη εξαιρέσιμος μονόπλευρος όγκος που διεισδύει κατά μήκος της μέσης γραμμής (πέρα από την αντίθετη πλευρά της σπονδυλικής στήλης) με ή χωρίς προσβολή περιφερικού λεμφαδένα, ή όγκος μέσης γραμμής με αμφοτερόπλευρη επέκταση ή συμμετοχή λεμφαδένων.
- Στάδιο 4: Οποιοσδήποτε πρωτοπαθής όγκος με εξάπλωση σε απομακρυσμένους λεμφαδένες, οστά, μυελό των οστών, ήπαρ, δέρμα και/ή άλλα όργανα (εκτός από τις περιπτώσεις του σταδίου 4S).
- Στάδιο 4S: εντοπισμένος πρωτοπαθής όγκος (όπως ορίζεται για τη νόσο σταδίου 1, 2A ή 2B) με περιορισμένη εξάπλωση στο δέρμα, το ήπαρ ή/και τον μυελό των οστών (περιορίζεται σε βρέφη μικρότερα του 1 έτους, η συμμετοχή του μυελού αφορά λιγότερο από 10% των συνολικών εμπύρηνων κυττάρων και τα ευρήματα της σάρωσης MIBG είναι αρνητικά για πρόσληψη στον μυελό).

Αυτό που καθιστούσε αυτό το σύστημα προβληματικό ήταν ότι δεν επέτρεπε την ταξινόμηση του ασθενών σε στάδια πριν από τη θεραπεία, ώστε να μπορούν να δημιουργηθούν ομάδες κινδύνου πριν από τη θεραπεία.

Το 2009, η ειδική ομάδα INRG (International Neuroblastoma Risk Group) δημοσίευσε τις συστάσεις της για τη διαστρωμάτωση των ομάδων κινδύνου προ της θεραπευτικής αντιμετώπισης [58]. Το σύστημα σταδιοποίησης που χρησιμοποιείται σήμερα παγκοσμίως είναι το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης Ομάδας Κινδύνου Νευροβλαστώματος (International Neuroblastoma Risk Group Staging System-INRGSS) [38,39]. Το INRGSS αναπτύχθηκε για να διευκολύνει τη σύγκριση σε κλινικές δοκιμές ομοιογενών ομάδων ασθενών πριν από τη θεραπεία. Σύμφωνα με αυτό το σύστημα, η σταδιοποίηση βασίζεται στην παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου που καθορίζονται από την απεικόνιση (Imaging – Defined Risk Factors IDRFs), οι οποίοι ορίζονται από τη σχέση μεταξύ του όγκου και των παρακείμενων δομών (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. IDRFs σε νευροβλαστικούς όγκους [38]

Θέση του όγκου	**Κριτήρια IDRFs**
Τράχηλος	• Όγκος που περιβάλλει τη σπονδυλική αρτηρία • Όγκος που περιλαμβάνει άλλα μεγάλα αγγεία • Όγκος που περιβάλλει τις ρίζες του βραχιονίου πλέγματος • Όγκος που διασχίζει τη μέση γραμμή • Όγκος που εκτείνεται στον θώρακα • Ενδοσπονδυλική επέκταση όγκου • Διήθηση γειτονικών οργάνων/δομών
Θώρακας	• Όγκος που περικλείει την έκφυση και τους κλάδους των υποκλείδιων αγγείων • Όγκος που περιλαμβάνει άλλα μεγάλα αγγεία • Όγκος κάτω τμήματος του μεσοθωρακίου • Όγκος με κοιλιακή επέκταση • Όγκος που περιβάλλει την τραχεία και/ή κύριους βρόγχους • Ενδοσπονδυλική επέκταση όγκου • Διήθηση γειτονικών οργάνων/δομών
Κοιλιακή χώρα	• Όγκος που διεισδύει στην πύλη του ήπατος • Όγκος που περιβάλλει την έκφυση της κοιλιακής αορτής • Όγκος που περιβάλλει την άνω μεσεντέρια αρτηρία • Όγκος που περιβάλλει την αορτή • Όγκος που περιβάλλει την άνω κοίλη φλέβα • Όγκος που εισβάλλει στο πυελοκαλυκικό σύστημα • Όγκος που περιβάλλει τα λαγόνια αγγεία • Όγκος που επηρεάζει ένα/και τους δύο νεφρούς ή ουρητήρες

Υποκειμενικά κριτήρια	• Πυελικός όγκος που διασχίζει την ισχιακή εντομή • Όγκος που διηθεί μυ • Ενδοσπονδυλική επέκταση όγκου • Διήθηση γειτονικών οργάνων/δομών
	• Μέγεθος όγκου • Ευθραυστότητα όγκου

Το INRGSS αναγνωρίζει τέσσερα στάδια: περιορισμένη νόσος χωρίς IDRFs(L1), περιορισμένη νόσος με IDRFs (L2), μεταστατική νόσος (M) και μεταστατική νόσος σε πολύ μικρά παιδιά που περιορίζεται σε συγκεκριμένα σημεία (MS). (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Σταδιοποίηση κατά INRG [39].

Στάδια INRG	
L1	Τοπική νόσος, χωρίς απεικονιστικούς παράγοντες κινδύνου (για για παράδειγμα εισβολή όγκου στο σπονδυλικό σωλήνα)
L2	Τοπική νόσος, με απεικονιστικούς παράγοντες κινδύνου
M	Μεταστατική νόσος που δεν περιλαμβάνεται στην κατηγορία MS (για παράδειγμα, άτομα ηλικίας κάτω των 18 μηνών με οστικές μεταστάσεις και όλοι οι ασθενείς > 18 μηνών με απομακρυσμένες μεταστάσεις)
MS	Ηλικία < 18 μηνών με μεταστατική νόσο περιορισμένη σε ήπαρ, δέρμα ή μυελό των οστών

Η INRG ανέπτυξε επίσης ένα προθεραπευτικό σχήμα ταξινόμησης (INRG Consensus Pretreatment Classification Schema) για τη διαστρωμάτωση κινδύνου πριν από τη θεραπεία. Έγινε ανάλυση 13 μεταβλητών σε μια κοόρτη 8.800 ασθενών και από αυτήν καθορίστηκαν 16 συνδυασμοί γνωστών προγνωστικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων την ηλικία του ασθενούς κατά τη διάγνωση (< 12 μηνών, 12-18 μηνών, ≥ 18 μηνών), το στάδιο του όγκου κατά INRG, των επιπέδων γαλακτικής αφυδρογονάσης και φερριτίνης ορού, την ιστολογία του όγκου, το βαθμό διαφοροποίησης, το μιτωτικό δείκτη του όγκου (MKI), την ενίσχυση του ογκογονιδίου MYCN, την παρουσία ή απουσία ανωμαλιών του χρωμοσώματος 1p ή 11q, την πλοειδία DNA, τη θέση του πρωτοπαθούς όγκου (επινεφρίδια ή αλλού) και την παρουσία ή απουσία μεταστατικής νόσου (Πίνακας 5) [40]. Επτά κλινικά σημαντικοί και στατιστικά σημαντικοί παράγοντες (στάδιο όγκου, ηλικία ασθενούς,

ιστολογική κατηγορία όγκου και βαθμός διαφοροποίησης, κατάσταση ενίσχυσης του ογκογονιδίου MYCN, απώλεια του χρωμοσώματος 11q και πλοειδία του DNA) ενσωματώθηκαν στο σύστημα ταξινόμησης INRG (Πίνακας 5) [40].

Αυτοί οι παράγοντες επέτρεψαν την κατανομή των ασθενών σε τέσσερις κύριες προγνωστικές ομάδες: πολύ χαμηλού, χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου [37,40]. Ο πολύ χαμηλός κίνδυνος ορίζεται ως επιβίωση χωρίς συμβάντα >85%, ο χαμηλός κίνδυνος είναι 75-85%, ο ενδιάμεσος κίνδυνος είναι 50-75% και ο υψηλός κίνδυνος είναι <50% [58].Το νευροβλάστωμα χαμηλού κινδύνου, ορίζεται ως εντοπισμένη νόσος, σε παιδιά ηλικίας ≤ 18 μηνών χωρίς ενίσχυση του ογκογονιδίου MYNC και βρέφη ηλικίας ≤ 12 μηνών με μοτίβο νόσου σταδίου Ms. Όσον αφορά τον ενδιάμεσο κίνδυνο, αφορά βρέφη ηλικίας ≤ 12 μηνών με μεταστατική νόσο, χωρίς ενίσχυση MYCN, που δεν υπάγονται στην κατηγορία Ms και παιδιά ηλικίας >18 μηνών με εντοπισμένους όγκους που δεν έχουν ενισχυθεί με MYCN. Το νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου ορίζεται ως μεταστατική νόσος σε παιδί ≥ 18 μηνών ή ασθενής οποιασδήποτε ηλικίας με νόσο L2, M ή MS με ενίσχυση του ογκογονιδίου MYCN. Υποσύνολα ασθενών με άλλους συνδυασμούς παραγόντων κινδύνου μπορεί να ωφεληθούν από τη θεραπεία υψηλού κινδύνου όταν τα αποτελέσματα αναμένεται να μην είναι τα βέλτιστα με τη θεραπεία ενδιάμεσου κινδύνου. Αυτά περιλαμβάνουν ορισμένους ασθενείς ηλικίας < 18 μηνών χωρίς ενίσχυση του ογκογονιδίου MYCN αλλά με απώλεια του χρωμοσώματος 11q.

Αυτή η διαστρωμάτωση κινδύνου INRG χρησιμοποιείται επί του παρόντος σε πολλαπλές εθνικές και διεθνείς κλινικές δοκιμές, με επικύρωση της αποτελεσματικότητας και της συνάφειάς της για τα αποτελέσματα των ασθενών εν αναμονή των αποτελεσμάτων αυτών των μελετών [42].

Πίνακας 5. International Neuroblastoma Risk Group pretreatment classification [40].

INRG Stage	Age (months)	Histologic Category	Grade of Tumor Differentiation	*MYCN*	11q Aberration	Ploidy	Pretreatment Risk Group
L1/L2		GN maturing; GNB intermixed					A Very low
L1		Any, except GN maturing or GNB intermixed		NA			B Very low
				Amp			K High
L2	< 18	Any, except GN maturing or GNB intermixed		NA	No		D Low
					Yes		G Intermediate
	≥ 18	GNB nodular; neuroblastoma	Differentiating	NA	No		E Low
					Yes		H Intermediate
			Poorly differentiated or undifferentiated	NA			
				Amp			N High
M	< 18			NA		Hyperdiploid	F Low
	< 12			NA		Diploid	I Intermediate
	12 to < 18			NA		Diploid	J Intermediate
	< 18			Amp			O High
	≥ 18						P High
MS	< 18			NA	No		C Very low
					Yes		Q High
				Amp			R High

GN, ganglioneuroma; GNB, ganglioneuroblastoma; Amp, amplified; NA, not amplified; L1, localized tumor confined to one body compartment and with absence of image-defined risk factors (IDRFs); L2, locoregional tumor with presence of one or more IDRFs; M, distant metastatic disease (except stage MS); MS, metastatic disease confined to skin, liver and/or bone marrow in children < 18 months of age.

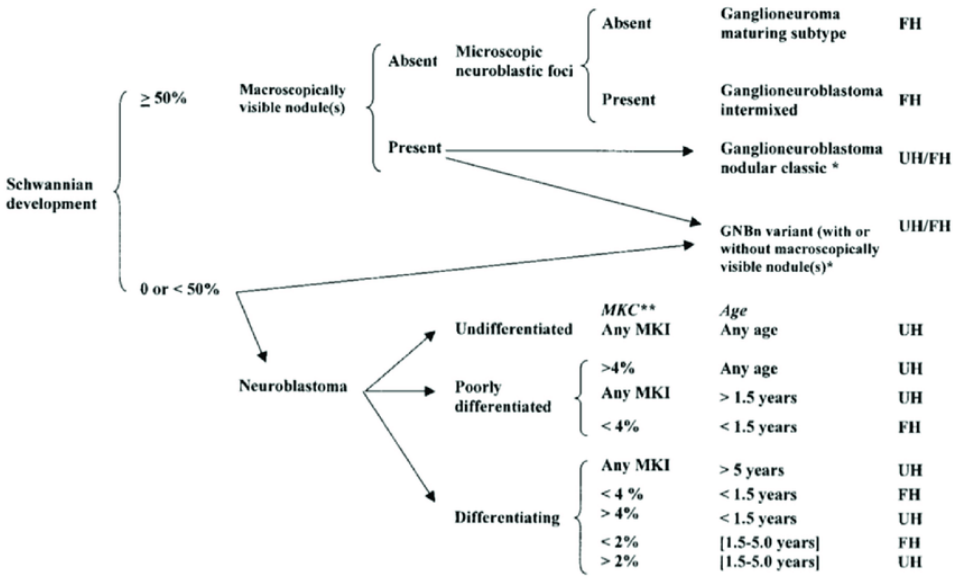
Το International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) καθιερώθηκε το 1999 με την υιοθέτηση της αρχικής ταξινόμησης Shimada και εν μέρει αναθεωρήθηκε το 2003. Το INPC είναι μια μορφολογική ταξινόμηση που θεωρείται προγνωστικά σημαντικό στοιχείο και έχει χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του κινδύνου σε κλινικές δοκιμές (Σχήμα 1). Το INPC περιγράφει τέσσερις κατηγορίες περιφερικών νευροβλαστικών όγκων: το νευροβλάστωμα (NB, Schwannian stroma-poor), το γαγγλιονευροβλάστωμα μεικτού τύπου (GNBi, Schwannian stroma - rich), το γαγγλιονεύρωμα (GN, Schwannian stroma - dominant) και το γαγγλιονευροβλάστωμα οζώδους τύπου (GNBn, composite Schwannian stroma - rich / stroma - dominant and stroma-poor). Υπάρχουν τρεις υπότυποι νευροβλαστώματος (αδιαφοροποίητο, ελάχιστα διαφοροποιημένο ή διαφοροποιημένο) με βάση τον βαθμό της νευροβλαστικής διαφοροποίησης. Το INPC ορίζει επίσης τρεις κατηγορίες με βάσει τον μιτωτικό δείκτη του όγκου (MKI) (χαμηλό <100/5000 κύτταρα, ενδιάμεσο 100–200/5000 κύτταρα, υψηλό ≥200/5000 κύτταρα) στην κατηγορία NB του νευροβλαστώματος [64].

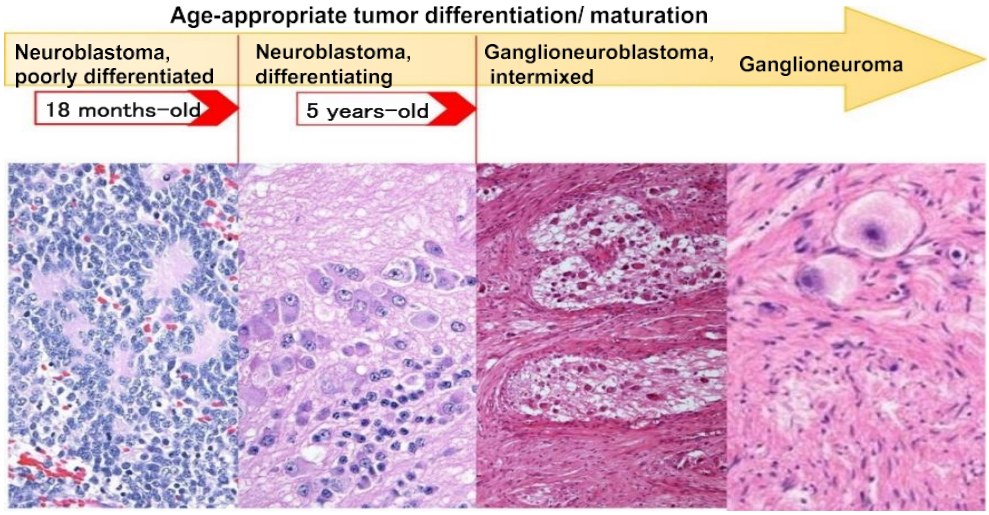
Συνδυάζοντας ιστοπαθολογικούς δείκτες συμπεριλαμβανομένων της ποσότητας στρώματος των κυττάρων Schwann στον όγκο, τον βαθμό διαφοροποίησης του όγκου

και τον δείκτη μίτωσης σε συνδυασμό με την ηλικία του ασθενούς κατά τη διάγνωση, ορίζει δύο προγνωστικές ομάδες κινδύνου: ασθενείς με ευνοϊκή ιστολογία (FH) και ασθενείς με δυσμενή ιστολογία (UH), τα οποία σχετίζονται στενά με την πρόγνωση της νόσου [64].

Η ομάδα FH, η οποία συχνά εμφανίζει αυθόρμητη υποχώρηση ή διαφοροποίηση / ωρίμανση του όγκου με την πάροδο της ηλικίας, είναι συχνή στα βρέφη και έχει αμοιβαία αλληλεπίδραση με τα κύτταρα Schwann μέσω της οδού NGF/NTRK1 [65]. Έτσι, η διαφοροποίησή τους ξεκινά από κακώς διαφοροποιημένο νευροβλάστωμα και διαφοροποιείται σε διαφοροποιημένο νευροβλάστωμα έως την ηλικία των 18 μηνών, σε γαγγλιονευροβλάστωμα μεικτού τύπου έως την ηλικία των 5 ετών και τελικά σε γαγγλιονεύρωμα, σε ηλικία μεγαλύτερη των 5 ετών (Εικόνα 3). Αντίθετα, η ομάδα UH είναι συχνή σε μεγαλύτερα παιδιά και είναι μοριακά ετερογενής. Οι όγκοι με UH έχουν μια ανώριμη ιστολογία σε σχέση με την ηλικία του ασθενούς, ενώ παράλληλα σχετίζεται στενά με δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες, όπως ηλικία μεγαλύτερη του 1 έτους στη διάγνωση, προχωρημένο στάδιο και ενίσχυση του MYNC [66]. Νευροβλαστώματα με υψηλό MKI σε οποιαδήποτε ηλικία ή ενδιάμεσο MKI σε ηλικία >18 μηνών ταξινομείται σε UH. Επίσης, πολυπαραγοντικές μελέτες έδειξαν ότι η απώλεια του χρωμοσώματος 1p36, καθώς και ο υψηλός MKI, συσχετίστηκαν θετικά με την ενίσχυση MYCN, ενώ απώλεια του χρωμοσώματος 11q συσχετίστηκε αρνητικά με την ενίσχυση MYCN [67].

Σχήμα 1: International Neuroblastoma Pathology Classification [65]



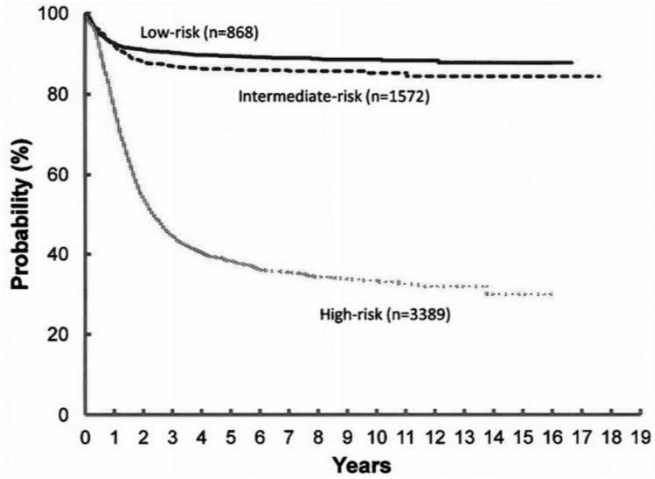


Εικόνα 3: Διαφοροποίηση/ωρίμανση όγκου σύμφωνα με την ηλικία σε όγκους με ευνοϊκή ιστολογία. Η διαφοροποίηση ξεκινά από κακώς διαφοροποιημένο νευροβλάστωμα και διαφοροποιείται σε διαφοροποιημένο νευροβλάστωμα έως την ηλικία των 18 μηνών, σε γαγγλιονευροβλάστωμα μεικτού τύπου έως την ηλικία των 5 ετών, έως το τελικό στάδιο διαφοροποίησης σε γαγγλιονεύρωμα [65].

6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

6.1 ΝΕΥΡΟΒΛΑΣΤΩΜΑ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΑΙ ΜΕΣΑΙΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Το νευροβλάστωμα μη υψηλού κινδύνου είναι μια ετερογενής ομάδα που αποτελείται από ασθενείς με νόσο χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου και αντιπροσωπεύει λίγο περισσότερους από τους μισούς ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση. Η συγκεκριμένη ομάδα περιλαμβάνει ασθενείς με εντοπισμένους όγκους, χωρίς ενίσχυση του ογκογονιδίου MYCN καθώς και τα περισσότερα βρέφη με μεταστατική νόσο. Τα αποτελέσματα είναι γενικά άριστα για αυτά τα παιδιά, με ποικίλες θεραπευτικές στρατηγικές που περιλαμβάνουν μόνο παρακολούθηση, χειρουργείο ή μέτριες δόσεις χημειοθεραπείας σε συνδυασμό χειρουργική εκτομή [44,45] (Εικόνα 4).



Εικόνα 4: Επιβίωση χωρίς συμβάντα (EFS) με βάση τη διαστρωμάτωση κινδύνου του COG. Οι καμπύλες επιβίωσης EFS Kaplan-Meier υπολογίστηκαν από τη στιγμή της διάγνωσης για παιδιά που εγγράφηκαν σε δοκιμές COG μεταξύ 1990 και 2010 και ταξινομήθηκαν σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης INRG ως χαμηλού, ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου κατά τη στιγμή της διάγνωσης [43].

Για εκείνους τους ασθενείς με εντοπισμένη, εξαιρέσιμη νόσο, η χειρουργική αφαίρεση του όγκου αποτελεί μονοθεραπεία και χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται μόνο σε περίπτωση υποτροπής μετά το χειρουργείο [47,48]. Οι όγκοι χαμηλού κινδύνου με ευνοϊκά βιολογικά χαρακτηριστικά συχνά δεν δίνουν μεταστάσεις ακόμη και μετά από ατελή εκτομή, και ως εκ τούτου, η χημειοθεραπεία προορίζεται για εκείνους τους ασθενείς με συμπτώματα απειλητικά για τη ζωή, όπως συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή όγκοι που προκαλούν αναπνευστικά προβλήματα.

Η μελέτη COG P9641 έδειξε εξαιρετική συνολική επιβίωση (OS) για αυτούς τους ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν μόνο σε χειρουργική εξαίρεση της μάζας, με ποσοστό 5ετούς συνολικής επιβίωσης 99% για ασθενείς σταδίου 1 κατά INSS και 96% για ασθενείς με ασυμπτωματικούς όγκους σταδίου 2A και 2B κατά INSS [56]. Η δοκιμή LNESG1 της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παιδιατρικής Ογκολογίας για το νευροβλάστωμα (European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group trial, LNESG1), έδειξε επίσης ότι η χειρουργική εκτομή από μόνη της είναι θεραπευτική στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με εντοπισμένη νόσο, με ποσοστό OS 99% για ασθενείς σταδίου 1 και 93% για ασθενείς σταδίου 2 [57]. Συνολικά, αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν τη συνεχιζόμενη μείωση της έκθεσης στη χημειοθεραπεία για τους περισσότερους ασυμπτωματικούς ασθενείς χαμηλού κινδύνου, ενώ παράλληλα δημιουργούνται θεραπευτικές στρατηγικές για τη βελτίωση της επιβίωσης, για σπάνια υποσύνολα ασθενών χωρίς νόσο υψηλού κινδύνου με δυσμενή παθολογία ή βιολογία.

Σε βρέφη με νευροβλάστωμα σταδίου 4S/MS, συνιστάται μόνο υποστηρικτική θεραπεία και παρακολούθηση, λόγω της υψηλής συχνότητας αυτόματης υποχώρησης και της άριστης πρόγνωσης [49]. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς έχουν όγκους με ευνοϊκά βιολογικά χαρακτηριστικά και ως εκ τούτου, περιλαμβάνονται στην ομάδα χαμηλού κινδύνου και δεν λαμβάνουν καμία θεραπεία. Βρέφη με νευροβλάστωμα σταδίου 4S/MS μπορεί να έχουν όγκους, οι οποίοι εμφανίζουν αυθόρμητη παλινδρόμηση, πιθανώς λόγω των μοναδικών βιολογικών χαρακτηριστικών του νευροβλαστώματος σε βρέφη, συμπεριλαμβανομένων το σχεδόν τριπλοειδικό περιεχόμενο του DNA και την αυξημένη έκφραση γονιδίων από την περιοχή του χρωμοσώματος 1p36 [54]. Τα τελευταία χρόνια, κλινικές δοκιμές για βρέφη με εντοπισμένες μάζες των επινεφριδίων έχουν δείξει εξαιρετικά αποτελέσματα μόνο με παρακολούθηση. Αυτές οι μάζες τείνουν να υποχωρούν αυτόματα και μπορούν να είναι υπό παρακολούθηση, χωρίς χειρουργείο ή χημειοθεραπεία. Σε μια προοπτική μελέτη του COG που παρατήρησε βρέφη ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών με μικρές μάζες επινεφριδίων, το 81% των ατόμων αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά μόνο με παρακολούθηση, το υπόλοιπο 19% τελικά υποβλήθηκε σε χειρουργείο, ενώ σε καμία περίπτωση δεν χρειάστηκε χημειοθεραπεία. Τα ποσοστά επιβίωσης χωρίς συμβάντα 3ετίας ήταν 97% με τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης να είναι 100% [53]. Αυτή η στρατηγική έχει γίνει πρότυπο πρακτικής και η μελέτη COG ANBL1232 (NCT02176967) επέκτεινε την ηλικία παρατήρησης για ένα υποσύνολο εντοπισμένων όγκων έως και 12 μήνες για να καθορίσει εάν η παρατήρηση από μόνη της είναι κατάλληλη και σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Η μελέτη αυτή, σχεδιάστηκε για να ελέγξει την υπόθεση αν η εργαστηριακή παρακολούθηση (με τα επίπεδα κατεχολαμινών ούρων) και ακτινολογική παρακολούθηση (με υπερηχογράφημα ή μαγνητική τομογραφία) θα μπορούσε να εφαρμοστεί με ασφάλεια σε βρέφη με μικρές μάζες επινεφριδίων. Χειρουργική εκτομή προορίστηκε για σπάνιες περιπτώσεις με ενδείξεις συνεχούς ανάπτυξης, συγκεκριμένα σε ασθενείς όπου το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου αυξήθηκε πάνω από 50%, ή οι κατεχολαμίνες ούρων αυξήθηκαν πάνω από 50% ή και τα δύο. Εάν γίνει πλήρης εκτομή του όγκου, δεν χορηγείται επικουρική χημειοθεραπεία, ανεξάρτητα από τους βιολογικούς παράγοντες του όγκου (Πίνακας 6). Ωστόσο, ένα υποσύνολο αυτών των ασθενών απαιτούν άμεση θεραπεία λόγω αυξημένου κινδύνου για επιπλοκές και θάνατο λόγω της νόσου. Αυτή η ομάδα

περιλαμβάνει βρέφη με εκσεσημασμένη ηπατομεγαλία ή μεγάλους όγκους που προκαλούν μηχανική απόφραξη, αναπνευστική δυσχέρεια ή ηπατική δυσλειτουργία. Ασθενείς του σταδίου MS που είναι μικρότεροι από 3 μηνών, έχουν τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας και χρειάζονται προσεκτική παρακολούθηση και άμεση θεραπεία για οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα [55]. Το ποσοστό των βρεφών που πέθανε από νόσο σταδίου MS και σχετίζεται με ηπατομεγαλία είναι πάνω από το 90% των περιπτώσεων. Αυτοί οι θάνατοι συνέβησαν σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 2 μηνών κατά τη διάγνωση και αποδόθηκαν σε αναπνευστική δυσλειτουργία, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη ή ηπατική δυσλειτουργία [49]. Ο αλγόριθμος για τη διαχείριση της νόσου σε νεογνά, στο πρωτόκολλο COG φαίνεται στον Πίνακα 6. Ο στόχος για τους ασθενείς της ομάδας Γ που χρειάζονται θεραπεία είναι να επιτύχουν μείωση του μεγέθους της πρωτοπαθούς εστίας τουλάχιστον 50% με υποχώρηση όλων των συμπτωμάτων και τυχόν παθολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων που υπάρχουν κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς πρέπει να είναι ασυμπτωματικοί για να σταματήσουν τη θεραπεία. Μόλις επιτευχθεί αυτό, οι ασθενείς θα παρακολουθούνται με απεικόνιση ρουτίνας για 3 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας ή/και της χειρουργικής επέμβασης.

Πίνακας 6. Children's Oncology Group Trial ANBL1232 treatment assignment for neonates with stage MS [49].

Βιολογία (Ιστολογία και γενετική)	**Συμπτώματα**	**Θεραπεία**
Οτιδήποτε	Υπάρχουσα ή εξελισσόμενη ηπατομεγαλία	Άμεση αντιμετώπιση σύμφωνα με την απάντηση στη χημειοθεραπεία
Ευνοϊκά χαρακτηριστικά	Ασυμπτωματική μάζα, χωρίς υπάρχουσα ή εξελισσόμενη ηπατομεγαλία	Παρακολούθηση
Δυσμενής ιστολογικά χαρακτηριστικά ή δυσμενής κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά ή άγνωστα		Με βάση την απόκριση στη χημειοθεραπεία

Η θεραπεία για νευροβλάστωμα ενδιάμεσου κινδύνου συνίσταται σε μέτριες δόσεις πολυπαραγοντικής χημειοθεραπείας και χειρουργική εκτομή. Χρησιμοποιώντας κλινικά και γενετικά δεδομένα, πρόσφατες δοκιμές έχουν μειώσει επιτυχώς τη θεραπεία για αυτούς τους ασθενείς διατηρώντας παράλληλα εξαιρετική επιβίωση. Η

διαστρωμάτωση κινδύνου σε αυτές τις μελέτες πραγματοποιήθηκε με βάση όχι μόνο την ηλικία του ασθενούς και το στάδιο νόσου, αλλά και τα βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου, συμπεριλαμβανομένου του περιεχομένου του DNA, των τμηματικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών και των ιστολογικών χαρακτηριστικών.
Η μελέτη COG A3961 υποδιαίρεσε τους ασθενείς με νευροβλάστωμα ενδιάμεσου κινδύνου σε εκείνους με ευνοϊκά βιολογικά χαρακτηριστικά (με ευνοϊκή ιστολογία και δείκτη DNA μεγαλύτερο από 1) και σε αυτούς με δυσμενή βιολογικά χαρακτηριστικά (με δυσμενή ιστολογία, δείκτη DNA 1 ή λιγότερο ή και τα δύο), όπου οι ασθενείς με ευνοϊκή βιολογία έλαβαν 4 κύκλους χημειοθεραπείας και εκείνοι με δυσμενή βιολογία έλαβαν 8 κύκλους. Τα τελικά αποτελέσματα έδειξαν ένα ποσοστό EFS 88% και ένα ποσοστό OS 96% στα 3 χρόνια, χρησιμοποιώντας αυτήν τη στρωματοποιημένη θεραπευτική προσέγγιση, υποδηλώνοντας ότι οι υποομάδες ασθενών θα μπορούσαν να διατηρήσουν εξαιρετικά αποτελέσματα με μειωμένη θεραπεία [59].
Η ταξινόμηση ενδιάμεσου κινδύνου περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα χαρακτηριστικών της νόσου, όπως φαίνεται στον Πίνακα 7 και νόσος IR περιλαμβάνει υποσύνολα ασθενών με νόσο INSS σταδίου 3 (κυρίως INRG σταδίου L2) και βρέφη με νόσο INSS σταδίου 4/ INRG σταδίου M με ευνοϊκά βιολογικά χαρακτηριστικά.
Η θεραπεία περιλαμβάνει χειρουργική εκτομή και χημειοθεραπεία μέτριας δόσης, συμπεριλαμβανομένης της καρβοπλατίνης ή της σισπλατίνης, της δοξορουβικίνης, της ετοποσίδης και της κυκλοφωσφαμίδης. Η επιβίωση μετά από χειρουργική επέμβαση και η χημειοθεραπεία μέτριας δόσης, είναι μεγαλύτερη από 90% για παιδιά των οποίων οι όγκοι εμφανίζουν ευνοϊκά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένων και των βρεφών με στάδιο 4/M που στερούνται ενίσχυσης του ογκογονιδίου MYCN [59].

Συνολικά, τα αποτελέσματα για ασθενείς με νευροβλάστωμα χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου συνεχίζουν να παραμένουν εξαιρετικά παρά τις σημαντικές μειώσεις στη δοσολογία των χημειοθεραπευτικών σχημάτων τα τελευταία χρόνια.
Οι προσπάθειες για περαιτέρω μείωση της έκθεσης στη χημειοθεραπεία και της χειρουργικής νοσηρότητας συνεχίζονται σε ορισμένες κλινικές μελέτες και βρισκόμαστε εν αναμονή των αποτελεσμάτων τους.

Πίνακας 7. Θεραπεία νευροβλαστώματος χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου [48].

Stage	Age(mo.)	MYCN	Grade	CA	LTS	Risk group	Courses	Treatment	LINES
L1	All	Non-amp				Low	0	Surgery/observation only	
L1	All	Amp				Intermediate	6	Carbo/etop and CADO x 6 cycles total ± surgery +radiotherapy + cis-RA	9
L2	≤18	Non-amp		NCA	No LTS	Low	0	Observation ± surgery	1
L2	≤18	Non-amp		NCA	LTS	Low	2-4	Carbo/etop x 2-4 ± CADO x 2 ± surgery	2
L2	≤18	Non-amp		SCA		Low	4	Carbo/etop x 2-4 ± CADO x 2 ± surgery	3
L2	>18	Non-amp	Diff			Intermediate	4	Carbo/etop x 2+(CADO x 2 or carbo/etop x2) ± surgery	7
L2	>18 >5yrs[3]	Non-amp	Undiff			Intermediate	6	Carbo/etop and CADO x 6 cycles total ± surgery + radiotherapy + cis-RA	8
L2	>5yrs	Non-amp	Undiff			Intermediate		Particular consideration should be given to these patients, high-risk therapy may be warranted.	
L2	All	Amp				High		High-risk study	
M	<12	Non-amp				Intermediate	4-8	Carbo/etop x 2-4 ± CADO x 2-4 ± surgery	10
M	12-18	Non-amp		NCA		Intermediate		High-risk study but receive only COJEC and surgery	
M	12-18	Non-amp		SCA		High		High-risk study	
M	>18	Non-amp				High		High-risk study	
M	All	Amp				High		High-risk study	
Ms	≤12	Non-amp		NCA	No LTS	Low	0	Observation only	4
Ms	≤12	Non-amp		NCA	LTS	Low	2-4	Carbo/etop x 2-4 ± CADO x 2	5
Ms	≤12	Non-amp		SCA		Low	4	Carbo/etop x 2-4 ± CADO x 2 ± surgery	6
Ms	≤12	Amp				High		High-risk study	

6.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΕΥΡΟΒΛΑΣΤΩΜΑΤΟΣ ΥΨΗΛΟΎ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Τα παιδιά με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου, τα οποία ανήκουν κυρίως στο στάδιο 4 κατά INSS και είναι μεγαλύτερα των 18 μηνών ή ανήκουν στο στάδιο 3 κατά INSS και παρουσιάζουν ενίσχυση του ογκογονιδίου MYNC, ή ανήκουν στο στάδιο 3, είναι μεγαλύτερα των 18 μηνών και έχουν δυσμενή ιστολογική εξέταση, αντιπροσωπεύουν περίπου τους μισούς ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με νευροβλάστωμα. Παρά τις αλλαγές στη στρατηγική θεραπείας για ασθενείς με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου με την πάροδο των ετών, αυτή η ομάδα συνεχίζει να έχει κακή έκβαση και παραμένει μία από τις πιο απαιτητικές για θεραπεία. Η έκβαση των ασθενών με HR νευροβλάστωμα παραμένει κακή παρά τις βελτιώσεις στην επιβίωση (Εικόνα 4) και το ποσοστό μακροχρόνιας επιβίωσης είναι επί του παρόντος περίπου 40-50% σε μελέτες μεγάλων συνεργατικών ομάδων [60].

Η τυπική θεραπεία για ασθενείς με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου περιλαμβάνει τέσσερα μέρη:

1. Επαγωγική θεραπεία
2. Τοπικός έλεγχος της νόσου

3. Ενοποίηση
4. Θεραπεία συντήρησης

6.2.1 Θεραπεία επαγωγής

Η θεραπεία επαγωγής έχει ως στόχο να μειώσει το φορτίο και το μέγεθος του όγκου, καθιστώντας τη χειρουργική εκτομή πιο ασφαλής. Το συγκεκριμένο στάδιο είναι κρίσιμο για παιδιά με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου, καθώς η ανταπόκριση στην θεραπεία, όπως μετράται με συστήματα βαθμολόγησης MIBG, είναι βασικός προγνωστικός δείκτης [61]. Αν και η πλειονότητα των παιδιών με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου επιτυγχάνει ύφεση μετά την επαγωγική χημειοθεραπεία, πολλοί ασθενείς υποτροπιάζουν. Επιπλέον, έως και το 20% των ασθενών με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση στην επαγωγική θεραπεία [4]. Αν και τα ειδικά θεραπευτικά σχήματα επαγωγής που χρησιμοποιούνται σήμερα διαφέρουν μεταξύ διαφορετικών συνεργατικών ομάδων, τα περισσότερα σχήματα που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος, για νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου, χρησιμοποιούν έναν συνδυασμό ανθρακυκλινών, ενώσεων που περιέχουν πλατίνα, αλκυλιωτικών παραγόντων και αναστολέων τοποϊσομεράσης ΙΙ. Το πιο πρόσφατα ολοκληρωμένο πρωτόκολλο για τη θεραπεία του νευροβλαστώματος υψηλού κινδύνου που χρησιμοποιήθηκε από το COG χρησιμοποίησε 6 κύκλους επαγωγικής χημειοθεραπείας (Εικόνα 5), με συνδυασμούς:

- τοποτεκάνης και κυκλοφωσφαμίδης για τους πρώτους 2 κύκλους
- σισπλατίνης και ετοποσίδης για τους κύκλους 3 και 5
- κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη και δοξορουβικίνη για τους κύκλους 4 και 6

Σε αντίθεση με την προσέγγιση του COG, τα ευρωπαϊκά πρωτόκολλα έχουν χρησιμοποιήσει σχήματα OPEC/COJEC, τα οποία περιλαμβάνουν:

- βινκριστίνη, σισπλατίνη, ετοποσίδη και κυκλοφωσφαμίδη στο OPEC
- με πρόσθετη καρβοπλατίνη για το COJEC.

Σε μια πρόσφατη μελέτη, αξιολογήθηκε ένα σχήμα που χρησιμοποιεί το Rapid COJEC με στόχο την αύξηση της έντασης της δόσης της θεραπείας. Το Rapid COJEC, διαρκεί 10 εβδομάδες και προχωρά ανεξάρτητα από τον αριθμό των

αιμοπεταλίων ή των ουδετεροφίλων και τις ελεγχόμενες λοιμώξεις. Σύμφωνα με αυτό, το χημειοθεραπευτικό σχήμα χορηγείται σε 8 κύκλους, χωρισμένους με διαστήματα 10 ημερών, επιτρέποντας την ολοκλήρωση της επαγωγής εντός 70 ημερών από τη χορήγηση του πρώτου φαρμάκου. Μια τυχαιοποιημένη δοκιμή δεν έδειξε διαφορά στα αποτελέσματα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Rapid COJEC σε σύγκριση με εκείνα που έλαβαν θεραπεία με τυπικές επαγωγικές θεραπείες OPEC/OJEC [62], και λόγω της ικανότητας παροχής επαγωγής σε μικρότερο χρονικό διάστημα, η Rapid COJEC ενσωματώθηκε στο τυπικό θεραπευτικό σχήμα για αυτά τα παιδιά με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου. Οι ασθενείς με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου που δεν ανταποκρίνονται στην επαγωγική θεραπεία είναι μια ακόμη πιο δύσκολη υποομάδα ασθενών στη θεραπεία, με ποσοστά μακροχρόνιας επιβίωσης μικρότερα από 20%.

6.2.2 Τοπικός έλεγχος της νόσου

Ο τοπικός έλεγχος είναι ένα κρίσιμο σημείο της θεραπείας για την πρόληψη της τοπικής υποτροπής. Οι μέθοδοι θεραπείας τοπικού ελέγχου περιλαμβάνουν χειρουργική εκτομή, μετά από 4-6 κύκλους θεραπείας επαγωγής, και εξωτερική ακτινοβολία στην κύρια περιοχή και σε άλλες θέσεις ενεργού, υπολειπόμενης νόσου [63]. Στην Βόρεια Αμερική, η μέγιστη ασφαλής εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου πραγματοποιείται μετά από τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας, ενώ σύμφωνα με τα πρωτόκολλα που εφαρμόζονται στην Ευρώπη, η χειρουργική εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου πραγματοποιείται μετά από την ολοκλήρωση όλων των κύκλων της χημειοθεραπείας επαγωγής.

Υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές σχετικά με την αναγκαιότητα της ολικής εκτομής για την επίτευξη των βέλτιστων ποσοστών τοπικού ελέγχου. Μια μελέτη από τη Γερμανία, χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο NB97, επισήμανε ότι η έκταση της χειρουργικής εκτομής μετά την επαγωγή δεν είχε καμία επίδραση στα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με νευροβλάστωμα σταδίου 4 κατά INSS, που διαγνώστηκαν σε ηλικία 18 μηνών και άνω [68]. Αντίθετα, η ολική εκτομή των όγκων σταδίου L2 κατά INRG υψηλού κινδύνου σχετίζεται με βελτιωμένη πρόγνωση. Επιπρόσθετα, μια πρόσφατη μελέτη αξιολόγησε τη χρησιμότητα της χειρουργικής εκτομής σε μια

υποομάδα ασθενών που ανταποκρίθηκαν ελάχιστα στην αρχική χημειοθεραπεία (μέγεθος υπολειπόμενου όγκου > 50% του αρχικού όγκου μετά από 6 κύκλους θεραπείας επαγωγής). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ελάχιστα στην επαγωγή και υποβλήθηκαν σε εκτομή όγκου είχαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στο OS 3ετίας σε σύγκριση με εκείνους όπου δεν επιχειρήθηκε χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο EFS 3ετίας και η ολική εκτομή έναντι της υφολικής εκτομής, δεν είχε καμία επίδραση σε αυτά τα αποτελέσματα [69]. Επομένως, η απόφαση του είδους του χειρουργείου αλλά και το όφελος πρέπει να αντισταθμίζεται έναντι του σταδίου νόσου αλλά και του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών από τη χειρουργική επέμβαση, μερικές εκ των οποίων μπορεί να είναι πολύ σοβαρές και μακροχρόνιες.

Εκτός από τη χειρουργική εκτομή, ένα άλλο βασικό στοιχείο του τοπικού ελέγχου είναι η ακτινοθεραπεία, δεδομένης της εξαιρετικής ακτινοευαισθησίας των όγκων του νευροβλαστώματος. Η ακτινοθεραπεία συνήθως χορηγείται μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας ενοποίησης (βλ. παρακάτω), αλλά μέχρι πρόσφατα υπήρχαν ελάχιστα δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητά της.
Μια μελέτη του 2014 όπου 30 ασθενείς έλαβαν ακτινοβολία 24–30 Gy στο πρωτοπαθές σημείο και 24 Gy σε μεταστατικές βλάβες οι οποίες προσλάμβαναν MIBG, έδειξε ποσοστό 5ετούς επιβίωσης χωρίς συμβάματα 48%, ποσοστό συνολικής επιβίωσης 59%, ενώ το ποσοστό τοπικού ελέγχου 5ετίας για τις μεταστατικές θέσεις ήταν 74% [70].
Οι καθυστερημένες επιπτώσεις στα παιδιά με καρκίνο είναι μια σημαντική επιπλοκή της ακτινοθεραπείας, πιθανώς λόγω της ευαισθησίας των φυσιολογικών ιστών που αναπτύσσονται και του μεγαλύτερου προσδόκιμου ζωής για τους επιζώντες [71]. Πολλές τεχνικές, όπως για παράδειγμα ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (IMRT), ή η θεραπεία με ακτινοβολία δέσμης πρωτονίων, έχει υιοθετηθεί σε μια προσπάθεια να μειωθεί η έκθεση των φυσιολογικών ιστών στις τοξικότητες της ακτινοθεραπείας [72].

6.2.3 Θεραπεία ενοποίησης

Η θεραπεία ενοποίησης στα περισσότερα θεραπευτικά σχήματα νευροβλαστώματος περιλαμβάνει χημειοθεραπεία, ακολουθούμενη από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η πηγή των βλαστοκυττάρων που χρησιμοποιούνται στα παιδιά με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου έχει αποτελέσει αντικείμενο συζήτησης. Τα βλαστοκύτταρα που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για μεταμόσχευση συλλέγονται συνήθως μετά από 2-3 κύκλους επαγωγικής χημειοθεραπείας. Το περιφερικό αίμα έχει γίνει η προτιμώμενη πηγή λόγω της ευκολότερης συλλογής, της υψηλότερης απόδοσης, της χαμηλότερης συχνότητας ανεύρεσης καρκινικών κυττάρων και της ταχύτερης ανάκτησης της ποσότητας του αίματος [79,80].

Το βέλτιστο χημειοθεραπευτικό σχήμα για ασθενείς με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου, οι οποίοι πρόκειται να μεταμοσχευτούν, έχει επίσης αποτελέσει αντικείμενο πολυάριθμων μελετών. Αρχικά, το θεραπευτικό σχήμα περιλάμβανε ένα συνδυασμό καρβοπλατίνης, ετοποσίδης και μελφαλάνης (CEM). Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο μελετήθηκε στη μελέτη SIOPEN, η οποία σύγκρινε το CEM με το σχήμα βουσουλφάνη και μελφαλάνη (Bu-Mel), ενώ το COG πραγματοποίησε μελέτη προσθέτοντας ένα διαδοχικό σχήμα με θειοτέπα και κυκλοφωσφαμίδη, έξι εβδομάδες αργότερα από την θεραπεία με CEM [74]. Παράλληλα, η θεραπεία υψηλής δόσης με θειοτέπα-μελφαλάνη μπορεί να είναι αποτελεσματική για νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου, ωστόσο, αυτό το σχήμα είναι ιδιαίτερα τοξικό και απαιτεί προσοχή στην κλινική πράξη [76]. Τα αποτελέσματα από πρόσφατα ευρωπαϊκά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ενοποίηση με βουσουλφάνη και μελφαλάνη (Bu-Mel) σε ασθενείς μετά από θεραπεία επαγωγής με το γρήγορο σχήμα COJEC παρέχει καλύτερα αποτελέσματα χωρίς αυξημένες παρενέργειες από την τοξικότητα [73,74]. Η κύρια αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια από τη συγκεκριμένη θεραπεία ήταν η βλεννογονίτιδα, αλλά όλοι οι ασθενείς μπόρεσαν να πραγματοποιήσουν μεταμόσχευση, όπως είχε προγραμματιστεί [75]. Περαιτέρω δοκιμές για την περαιτέρω αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού Bu-Mel βρίσκονται σε εξέλιξη.

Ένα επιπρόσθετο κρίσιμο θεραπευτικό ερώτημα για ασθενείς με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου είναι η χρησιμότητα επαναλαμβανόμενων κύκλων μυελοεκκαθαριστικής θεραπείας και αυτόλογης μεταμόσχευσης για ασθενείς με

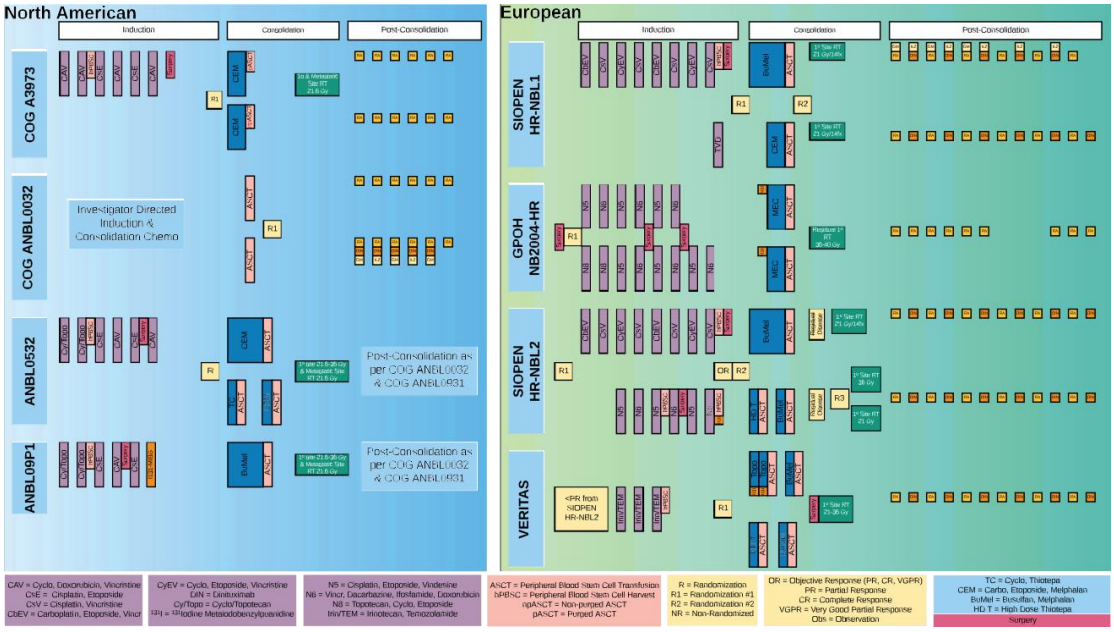
νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου, οι οποίοι υποτροπιάζουν. Τα προκαταρκτικά δεδομένα από κλινικές δοκιμές αναδεικνύουν βελτίωση των αποτελεσμάτων με διαδοχική μεταμόσχευση σε σύγκριση με τη μεμονωμένη μεταμόσχευση, με παρόμοια προφίλ τοξικότητας. Ευρωπαϊκές δοκιμές εξέτασαν τη χρησιμότητα επαναλαμβανόμενων κύκλων μυελοεκκαθαριστικής θεραπείας με διάσωση βλαστοκυττάρων, αν και η μυελοεκκαθαριστική θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε περιλάμβανε θειοτέπα πριν από την πρώτη αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και στη συνέχεια Bu-Mel πριν από τη δεύτερη. Αυτό το σχήμα χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς που ταξινομήθηκαν με νευροβλάστωμα πολύ υψηλού κινδύνου λόγω κακής ανταπόκρισης των μεταστατικών σημείων στη θεραπεία επαγωγής. Τα αποτελέσματα των αρχικών ασθενών που χρησιμοποίησαν αυτό το σχήμα έχουν καταγραφεί, με τους ασθενείς να παρουσιάζουν ποσοστό EFS 37,3% και ποσοστό OS 69% [77]. Αυτά τα μικτά αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι το βέλτιστο σχήμα για ασθενείς με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου μένει να καθοριστεί, πιθανότατα μέσω προσεκτικά ελεγχόμενων διεθνών κλινικών δοκιμών.

6.2.4 Θεραπεία συντήρησης

Οι ασθενείς με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου συνήθως μπαίνουν στη φάση συντήρησης της θεραπείας μετά την ολοκλήρωση της επαγωγική χημειοθεραπείας, της χειρουργικής εκτομής, της μυελοεκκαθαριστικής θεραπείας με ακολουθούμενη αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και της ακτινοθεραπείας. Ενώ πολλοί ασθενείς επιτυγχάνουν πλήρη κλινική ύφεση με την παραπάνω πολυτροπική προσέγγιση, η υποτροπή παραμένει συχνή, υποδηλώνοντας ότι η ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην υποτροπή του νευροβλαστώματος.

Για θεραπεία συντήρησης, οι ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία με συνδυασμό ισοτρετινοΐνης, ενός συνθετικού ρετινοειδούς, σε ασθενείς με ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο, σε συνδυασμό με ανοσοθεραπεία κατά του αντισώματος GD2. Το πρώτο έχει αποδειχθεί ότι προάγει διαφοροποίηση των καρκινικών κυττάρων σε συνδυασμό με αργή ανάπτυξη των κυττάρων νευροβλαστώματος και έχει βελτιώσει την επιβίωση χωρίς συμβάντα. Το αντίσωμα GD2 είναι ένας δείκτης κυτταρικής επιφάνειας που

εκφράζεται στην επιφάνεια καρκινικών κυττάρων σε νευροεξωδερμικούς όγκους, συμπεριλαμβανομένου του νευροβλαστώματος. Η προσθήκη ενός χιμαιρικού μονοκλωνικού αντισώματος που στοχεύει το GD2, γνωστό ως ch14.18 ή δινουτουξιμάμπη, μαζί με τον παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων GM-CSF και την ιντερλευκίνη-2 (IL-2) έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν σημαντικά την επιβίωση χωρίς συμβάντα και τη συνολική επιβίωση, έναντι της μονοθεραπείας με ισοτρετινοΐνης και έτσι έχει ενσωματωθεί ως μέρος της αρχικής θεραπείας την τελευταία δεκαετία (Εικόνα 6). Οι βραχυπρόθεσμες παρενέργειες, ωστόσο, μπορεί να είναι σημαντικές με κοινές τοξικότητες, την εμφάνιση πυρετού, αλλεργικών αντιδράσεων, υπερφόρτωση υγρών, αναπνευστική δυσχέρεια και υπόταση. Ο πόνος είναι επίσης συχνή εκδήλωση, καθώς ανευρίσκεται GD2 στις περιφερικές ίνες του πόνου και συνήθως απαιτείται χορήγηση οπιούχων. Περαιτέρω μελέτες γίνονται ώστε να προσδιοριστεί εάν η IL-2, η οποία συμβάλλει σε αυτό το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, είναι απαραίτητη για την ευεργετική επίδραση των αντισωμάτων έναντι του GD2 [78]. Η επιτυχία της θεραπείας έναντι του GD2 έχει αποδείξει ότι η ανοσοθεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική και ως εκ τούτου, άλλες μέθοδοι στόχευσης του GD2, όπως ένα εμβόλιο με ανθρωποποιημένα αντισώματα [79] και η χρήση Τ-κυττάρων χιμαιρικού υποδοχέα αντιγόνου (CAR-T cells) βρίσκονται υπό εξελισσόμενη έρευνα [80].



Εικόνα 5: Πολυεπιστημονικές θεραπείες και στρατηγικές που υιοθετήθηκαν στα πρόσφατα COG και ευρωπαϊκά πρωτόκολλαγια τη θεραπεία νευροβλαστώματος υψηλού κινδύνου [37].

6.2.5 Θεραπεία – υποτροπιάζον και ανθεκτικό νευροβλάστωμα

Παρά τις συνεχείς θεραπευτικές εξελίξεις, πολλοί ασθενείς με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου θα έχουν είτε ανθεκτική νόσο που ανταποκρίνεται ανεπαρκώς στη θεραπεία ή θα παρουσιάσουν υποτροπή της νόσου, και μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν καθιερωμένα θεραπευτικά σχήματα θεραπείας για την πλειονότητα αυτών των ασθενών. Το αναφερόμενο ποσοστό 5ετούς συνολικής επιβίωσης για ασθενείς μετά την πρώτη υποτροπή του νευροβλαστώματος είναι 20%, με τα αποτελέσματα να εξαρτώνται από τον χρόνο υποτροπής και το αρχικό στάδιο του όγκου του ασθενούς [83].

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι ασθενείς με μεμονωμένη υποτροπή μπορούν να διασωθούν με επιτυχία, συχνά με χειρουργική επέμβαση ή/και εστιακή ακτινοθεραπεία. Όταν απαιτείται πρόσθετη χημειοθεραπεία για αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται η χρήση παραγόντων με γνωστή δράση κατά του νευροβλαστώματος αντί για θεραπείες που βρίσκεται σε πειραματικά στάδια. Ωστόσο, οι ασθενείς που υποτροπιάζουν, παρουσιάζουν συχνότερα μεταστατική, χημειοανθεκτική νόσο, της οποίας η βιολογία είναι πιθανότατα σημαντικά διαφορετική από την αρχική νόσο λόγω μεταλλάξεων και άλλων προσαρμογών που προκλήθηκαν από προηγούμενη χημειοθεραπεία.

Για εκείνους τους ασθενείς με υποτροπιάζον νευροβλάστωμα, που λαμβάνουν θεραπεία με πρόσθετη χημειοθεραπεία, τα αρχικά σχήματα βασίζονται τυπικά σε σχήματα χημειοθεραπείας με μηχανισμούς δράσης διαφορετικούς από εκείνους των παραγόντων που χρησιμοποιήθηκαν προηγουμένως. Η τοποτεκάνη και η ιρινοτεκάνη είναι αναστολείς τοποϊσομεράσης που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία του υποτροπιάζοντος νευροβλαστώματος. Η τοποτεκάνη χρησιμοποιείται κυρίως σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη. Ένα επιπλέον σχήμα που περιέχει τοποτεκάνη σε ευρεία χρήση συνδυάζει τοποτεκάνη, με 48ωρη έγχυση δοξορουβικίνης και βινκριστίνης, που επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες (TVD). Το σχήμα TVD έχει ενσωματωθεί στο πρωτόκολλο θεραπείας SIOPEN HR-NBL για νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου ως θεραπεία διάσωσης για ασθενείς που δεν έχουν επαρκή ανταπόκριση σε μεταστατικά σημεία της νόσου μετά την επαγωγή. Η ιρινοτεκάνη χρησιμοποιείται κυρίως σε συνδυασμό με τον αλκυλιωτικό παράγοντα τεμοζολομίδη και οι συνδυασμοί ιρινοτεκάνης /τεμοζολομίδης έχουν αναφερθεί ότι έχουν σημαντικά ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς με νευροβλάστωμα [84]. Πρόσθετα

σχήματα χημειοθεραπείας που χρησιμοποιούνται συνήθως για παιδιά με υποτροπιάζον νευροβλάστωμα περιλαμβάνουν συνδυασμούς ιφωσφαμίδης, καρβοπλατίνης και ετοποσίδης (ICE). Το σχήμα ICE έδειξε απόκριση στο 37% των ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου, με ένα επιπλέον 17% των ασθενών να έχουν σταθερή νόσο, ενώ για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης του ενός έτους με νευροβλάστωμα σταδίου 4 κατά INSS, είχε σημαντικές ανταποκρίσεις, με ποσοστό EFS 37% [85], υποδηλώνοντας σημαντικό ρόλο για τα χημειοθεραπευτικά σχήματα με βάση την ιφωσφαμίδη τόσο για τη θεραπεία πρώτης γραμμής, όσο και για την υποτροπή.

Πρόσθετες μορφές θεραπείας έχουν επικεντρωθεί σε δείκτες κυτταρικής επιφάνειας ειδικούς για κύτταρα όγκου νευροβλαστώματος. Επειδή οι όγκοι νευροβλαστώματος προκύπτουν από προγονικές νευρικές ακρολοφίες, σχεδόν το 85% των όγκων εκφράζουν τον μεταφορέα νορεπινεφρίνης στην κυτταρική τους επιφάνεια, υποδηλώνοντας ότι η χρήση αναλόγων βενζυλγουανιδίνης (123 I-MIBG) που συνδέονται με αυτόν τον μεταφορέα θα στόχευε αποτελεσματικά και επιλεκτικά αυτά τα κύτταρα. Περίπου το 90% των όγκων νευροβλαστώματος προσλαμβάνουν MIBG και οι εγχύσεις 131 I-MIBG επιτρέπουν τη στοχευμένη χορήγηση ακτινοθεραπείας απευθείας σε οποιαδήποτε σημεία ενεργού νόσου. Με χρήση του θεραπευτικού 131 I-MIBG, το οποίο έχει τις ίδιες ιδιότητες όπως το 123 I-MIBG που χρησιμοποιείται για απεικόνιση, αλλά έχει υψηλότερες ποσότητες ραδιενεργού ισοτόπου, έχει επίσης μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής, μεταφέροντας έτσι μια εστιακή δόση ακτινοβολίας σε όλο τον όγκο. Ένα ποσοστό ανταπόκρισης 30-40% έχει παρατηρηθεί σε ανθεκτικό και υποτροπιάζον νευροβλάστωμα και μελέτες οι οποίες το χρησιμοποιούν ως αρχική θεραπεία βρίσκονται σε εξέλιξη [81].

Μια από τις πιο σημαντικές εξελίξεις στη θεραπεία του νευροβλαστώματος είναι η ανακάλυψη ενός βασικού ρόλου για την κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) στην παθογένεση του οικογενούς νευροβλαστώματος. Ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο ALK βρίσκονται στη μεγάλη πλειονότητα των οικογενών νευροβλαστωμάτων, οι οποίες αντιπροσωπεύουν περίπου το 2% όλων των περιπτώσεων νευροβλαστώματος, και μεταλλάξεις του γονιδίου ALK ή γονιδιακές ενισχύσεις έχουν εντοπιστεί σε έως και 15% των σποραδικών μορφών, σε περιπτώσεις νευροβλαστωμάτων υψηλού κινδύνου [20,26,27]. Επομένως, γίνεται προσπάθεια ενσωμάτωσης μοριακών στοχευμένων θεραπειών, όπως χρήση του

αναστολέα ALK crizotinib, με βάση τα μεμονωμένα χαρακτηριστικά του όγκου [82]. Οι αναστολείς ALK είναι κατάλληλοι σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι φιλοξενούν μεταλλάξεις ALK. Μερικές από αυτές τις μεταλλάξεις, όπως η F1174L, ωστόσο, είναι ανθεκτικές στους τρέχοντες αναστολείς ALK (όπως το crizotinib) και ένας νέος αναστολέας που έχει σχεδιαστεί για να ξεπεράσει αυτήν την αντίσταση, το lorlatinib, αξιολογείται ενεργά στην μελέτη του New Approach Neuroblastoma Therapy (NANT) [82]. Πολυάριθμες κλινικές μελέτες (Πίνακας 8), προσπαθούν να εξάγουν ασφαλή αποτελέσματα και αναμένεται ότι η μακροχρόνια χρήση αυτών των ενώσεων θα απαιτήσει συνδυαστική στόχευση των οδών της ALK με μηχανισμούς «παράκαμψης» που σχετίζονται με λειτουργικά και συνακόλουθα ογκογόνα μονοπάτια.

Αν και τα αποτελέσματα αυτών των μελετών καταδεικνύουν τη σκοπιμότητα και την ασφάλεια της πραγματοποίησης γονιδιακού προφίλ σε πραγματικό χρόνο για την καθοδήγηση της λήψης αποφάσεων θεραπείας για ασθενείς με παιδιατρικό νευροβλάστωμα, η έλλειψη ομάδων ελέγχου έχει περιορίσει τις εκτιμήσεις ως προς το εάν προκύπτουν καλύτερα κλινικά αποτελέσματα από αυτή τη στοχευμένη θεραπευτική προσέγγιση σε σύγκριση με αποτελέσματα που θα είχαν προκύψει με την τυπική θεραπεία.

Πίνακας 8: Κλινικές δοκιμές που αξιολογούν τους αναστολείς ALK στο νευροβλάστωμα [82].

Trial Identifier	Sponsor	Phase	Disease Eligibility	Study Drug(s)	Start Date
NCT00939770	COG	I/II	r/r solid tumors and ALCL	Crizotinib	September 2009
NCT01121588	Pfizer	I	all ALK-positive tumors except NSCLC ≥15 years	Crizotinib	March 2011
NCT01606878	COG	I	r/r solid tumors and ALCL	Crizotinib + chemotherapy	March 2013
NCT01742286	Novartis	I	all r/r ALK-positive tumors	Ceritinib	August 2013
NCT02650401	Ignyta	I/Ib	r/r solid tumors	Entrectinib	December 2015
NCT02780128	Y.P. Mossé	I	r/r NB	Ceritinib + ribociclib	July 2016
NCT03213652	NCI	II	r/r ALK/ROS1-positive solid tumors, NHL, histiocytic disorders	Ensartinib	July 2017
NCT03107988	NANT Consortium	I	high-risk NB	lorlatinib +/− chemotherapy	September 2017
NCT03126916	COG	III	high-risk NB and ganglioneuroblastoma	crizotinib + standard therapy	December 2017

Συντομογραφίες: ALCL: anaplastic large cell lymphoma, COG: Children's Oncology Group, NANT: New Approaches to Neuroblastoma Therapy, NB: neuroblastoma, NCI: National Cancer Institute, NHL: non-Hodgkin's lymphoma, r/r: relapsed or refractory.

ΜΕΡΟΣ Β: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Αυτή η αναδρομική μελέτη καταγραφής έχει ως στόχο την αποτύπωση της 20ετούς εμπειρίας της Κλινικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ σε βρέφη και παιδιά τα οποία διαγνώστηκαν με νευροβλαστικούς όγκους.
Ταυτόχρονα με την καταγραφή, έγινε ανασκόπηση των δεδομένων της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και πραγματοποιήθηκε προσπάθεια συσχέτισης με τα στοιχεία, τα οποία ήταν δυνατόν να συλλεχθούν, ώστε να εξαχθούν συγκριτικά αποτελέσματα.
Η συγκεκριμένη ερευνητική εργασία στοχεύει επίσης στην καταγραφή του έργου της κλινικής, προκειμένου να εξαχθούν αποτελέσματα για τον τρόπο διαχείρισης κι αντιμετώπισης των ασθενών, που πάσχουν από τον συγκεκριμένο όγκο, καθώς και της τελικής τους έκβασης.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ

Η συγκεκριμένη αναδρομική μελέτη συμπεριλαμβάνει 28 ασθενείς που διεγνώσθησαν με νευροβλαστικούς όγκους και παρακολουθήθηκαν στην Κλινική Αιματολογίας – Ογκολογίας Παίδων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου κατά τη διάρκεια των τελευταίων 22 ετών, δηλαδή για το χρονικό διάστημα από 01/01/1999 έως και 31/12/2021. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν όλα τα βρέφη και παιδιά της κλινικής με τη συγκεκριμένη διάγνωση, συλλέχθηκαν δεδομένα από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών και η καταγραφή έγινε σε ειδική φόρμα καταγραφής. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, καταγράφηκαν τα δημογραφικά και επιδημιολογικά στοιχεία των ασθενών καθώς και οι παράγοντες που καθορίζουν τον κίνδυνο πριν από την θεραπεία, τα κλινικά δεδομένα και τα διαθέσιμα ιστολογικά και μοριακά στοιχεία του εκάστοτε όγκου, ενώ έγινε και καταγραφή της θεραπευτικής παρέμβασης.

Οι παράμετροι οι οποίοι αναλύθηκαν αναδρομικά είναι: η ηλικία του ασθενούς τη στιγμή της διάγνωσης, το φύλο, το κέντρο παρακολούθησης, η κλινική παρουσίαση της νόσου, η θέση του πρωτοπαθούς όγκου, η ύπαρξη μεταστάσεων κατά τη διάγνωση και η θέση των μεταστάσεων, τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης και εργαστηριακών εξετάσεων, όπως η τιμή των κατεχολαμινών στα ούρα, η φερριτίνη ορού και η γαλακτική δεϋδρογονάση, τα οποία συμπεριλαμβάνονται στο σύστημα προθεραπευτικής ταξινόμησης, το στάδιο του νευροβλαστώματος, τα κυτταρογενετικά και βιολογικά χαρακτηριστικά των όγκων, το στάδιο της νόσου, το είδος της θεραπείας που ακολουθήθηκε και το θεραπευτικό πρωτόκολλο. Τέλος, έγινε καταγραφή της ανταπόκρισης ή υποτροπής, όπως και της τελικής έκβασης των ασθενών (ίαση ή θάνατος) για το χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Για τους θανόντες ασθενείς των οποίων οι φάκελοι ήταν ελλιπείς ή μη διαθέσιμοι, καταγράφηκε μόνο το φύλο, η ηλικία διάγνωσης, το είδος της νεοπλασίας, το στάδιο νόσου και η τελική έκβαση.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο Stata 13.1 MP/Stata Corp LP. Τα χαρακτηριστικά και οι εκβάσεις των ασθενών παρουσιάζονται αρχικά με περιγραφικές στατιστικές μεθόδους (απόλυτες και σχετικές συχνότητες). Οι ποσοτικές και ποιοτικές μεταβλητές περιγράφονται με τη χρήση διάμεσης τιμής (IQR) και αριθμού παρατηρήσεων n (%) αντίστοιχα. Δοκιμασίες κανονικότητας πραγματοποιήθηκαν για τη ηλικία διάγνωσης χρησιμοποιώντας το Shapiro-Wilktest. Επίσης παρουσιάζεται ομαδοποίηση κατά ηλικία , χρονολογία διάγνωσης, εντόπιση του όγκου, κλινικής συμπτωματολογίας και μεταστατικών θέσεων. Η κατανομή παραγόντων κινδύνου σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης INRG μεταξύ ασθενών που εμφάνισαν ή όχι υποτροπή διερευνήθηκε με το Fisher’s exact και τα αποτελέσματα αναφέρονται για επίπεδο σημαντικότητας μικρότερο του 0.05.

Μετά την ολοκλήρωση της συλλογής των δεδομένων και τη στατιστική ανάλυση τους, ακολούθησε ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και σύγκριση των εξαγόμενων αποτελεσμάτων από το συγκεκριμένο κέντρο αναφοράς με τα ήδη υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Η παρούσα ερευνητική εργασία έλαβε άδεια από το Επιστημονικό Συμβούλιο του ΠαΓΝΗ και την αρμόδια Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές του Γενικού Κανονισμού για τη προστασία των προσωπικών δεδομένων και τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις. Τα δεδομένα, ανώνυμα και

κωδικοποιημένα, συλλέχθηκαν, αποθηκεύτηκαν και φυλάχτηκαν σε ασφαλές μέρος με εχεμύθεια και ευθύνη του κύριου ερευνητή. Η πρόσβαση σε αυτά έγινε με τρόπο που διασφαλίζει το απόρρητο και τη συμμόρφωση με τη νομοθεσία για την προστασία των προσωπικών δεδομένων και μόνο από εξουσιοδοτημένα άτομα. Σε κάθε περίπτωση εάν τα αποτελέσματα της μελέτης δημοσιευθούν δεν θα αναφέρονται προσωπικά δεδομένα.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

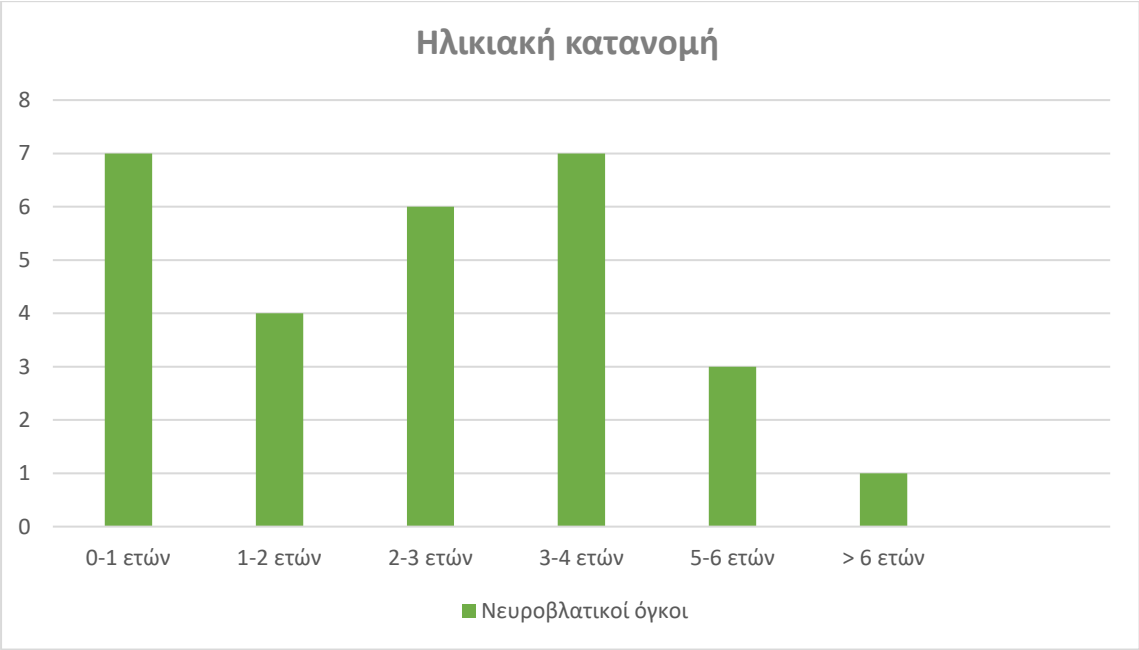
Στη αναδρομική μας μελέτη συμμετείχαν 28 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 1 μηνών έως 11,1 ετών, οι οποίοι διαγνώσθηκαν με νευροβλαστικούς όγκους και παρακολουθήθηκαν στην Κλινική Αιματολογίας – Ογκολογίας Παίδων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου κατά τη διάρκεια των τελευταίων 22 ετών, δηλαδή για το χρονικό διάστημα από 1/1/1999 έως και 31/12/2021. Από τους 28 φακέλους των ασθενών, 19 αφορούσαν αγόρια (67,9%) και 9 κορίτσια (32,1%). Ενώ, σχετικά με την ηλικιακή κατανομή των ασθενών, η μέση ηλικία διάγνωσης ($25^{η}$ – $75^{η}$ εκατοστιαία θέση: 10 έως 47 μηνών) ήταν οι 28 μήνες, με την ηλικιακή κατανομή να περιγράφεται στο Διάγραμμα 1.

Σχετικά με την αναζήτηση δεδομένων, από τους 28 φακέλους των ασθενών αυτών, 25 (89,28%) ήταν προσβάσιμοι κι σχετικά ενημερωμένοι επιτρέποντας την καταγραφή των αναζητούμενων στοιχείων. Για 3 φακέλους (10,71%) παλαιότερων θανόντων ασθενών η πρόσβαση και κατ' επέκταση η συλλογή δεδομένων ήταν δυσχερής, οπότε χρησιμοποιήθηκαν τα στοιχεία των ασθενών για το φύλο, τη μέση ηλικία διάγνωσης, το στάδιο νόσου και την έκβαση. Συνολικά 3 ασθενείς (10,71%) απευθύνθηκαν σε άλλο θεραπευτικό κέντρο, κάποιο καιρό μετά από τη διάγνωση και η πορεία τους έκτοτε παραμένει άγνωστη, οπότε και καταγράφηκαν όλα τα διαθέσιμα επιδημιολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά, ο εργαστηριακός έλεγχος εισόδου και η πιθανή διαθέσιμη αντιμετώπιση στο δικό μας κέντρο, αλλά δεν συμπεριλήφθηκαν στα αποτελέσματα που αφορούσαν την παρουσία υποτροπής και την έκβαση.
Από τα 28 καταγεγραμμένα περιστατικά, σύμφωνα με την ιστολογική εξέταση ολόκληρου του όγκου, την βιοψία της πρωτοπαθούς εστίας ή την οστεομυελική βιοψία, 3 όγκοι αφορούν γαγγλιονεύρωμα, που απαρτίζει το 10,71% του συνόλου, 6 όγκοι αφορούν γαγγλιονευροβλάστωμα και 19 όγκοι νευροβλάστωμα, με ποσοστά 21,42% και 67,85% αντίστοιχα (Διάγραμμα 2).

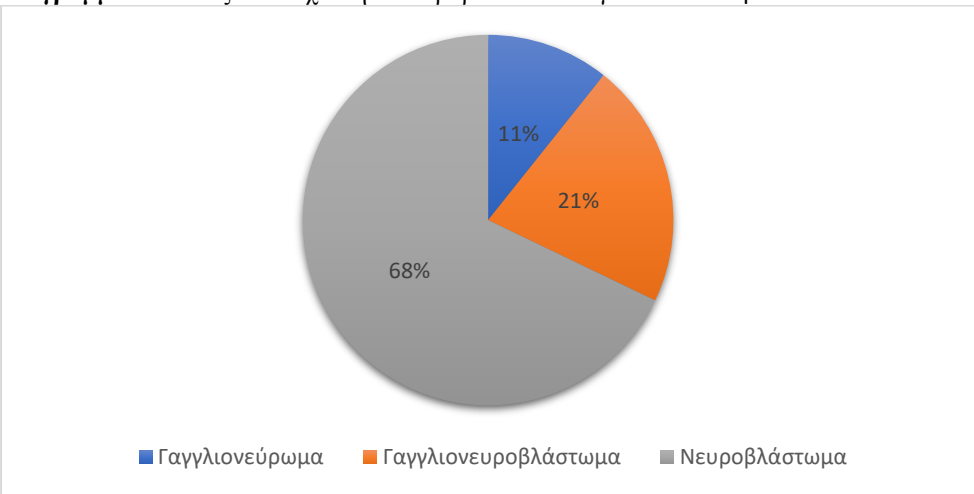
Όσον αφορά τον αριθμό τον διαγνώσεων σε σχέση με το χρόνο, την χρονική περίοδο 1999-2004 καταγράφτηκαν 6 περιστατικά, 1 γαγγλιονεύρωμα, 1

γαγγλιονευροβλάστωμα και 4 νευροβλαστώματα. Από το 2005 έως το 2010 καταγράφηκαν 4 ασθενείς, εκ των οποίων 1 όγκος ήταν γαγγλιονευρωβλάστωμα και οι υπόλοιποι 3 νευροβλαστώματα. Από το 2011 έως το 2016, έγινε καταγραφή 10 περιστατικών, εκ των οποίων 1 αφορούσε ιστολογική διάγνωση γαγγλιονευρώματος, 4 γαγγλιονευροβλαστώματα και 5 περιστατικά νευροβλαστωμάτων. Τέλος, την χρονική περίοδο 2016 έως το 2021, έγινε καταγραφή 8 ασθενών, 1 εκ των οποίων ήταν γαγγλιονεύρωμα και 7 νευροβλαστώματα. Από τη συγκεκριμένη κατανομή, σε συνάρτηση με το χρόνο, φαίνεται ότι οι διαγνώσεις έχουν αυξηθεί τις δύο τελευταίες 5ετίες, ειδικά των ασθενών με διάγνωση νευροβλαστώματος (Διάγραμμα 3).

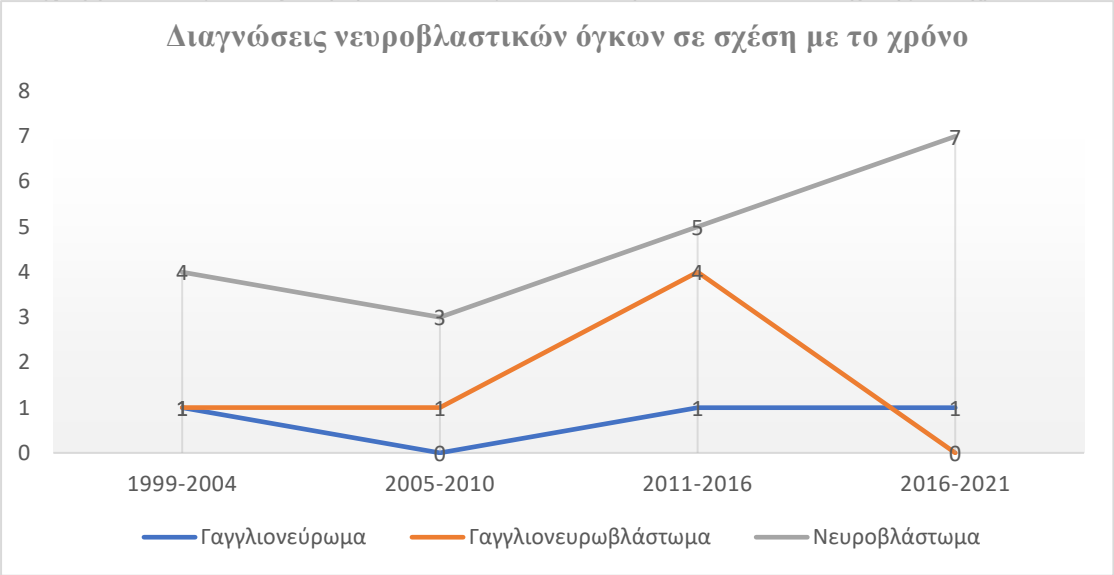
Διάγραμμα 1: Ηλικιακή κατανομή παιδιατρικών ασθενών με όγκους νευροβλαστώματος



Διάγραμμα 2: Τύπος και συχνότητα νευροβλαστικών όγκων παιδιατρικών ασθενών



Διάγραμμα 3: Διαγνώσεις νευροβλαστικών όγκων παιδιατρικών ασθενών σε σχέση με το χρόνο



Στην κλινική παρουσίαση της νόσου, από το σύνολο των ασθενών που είχαμε κλινικά δεδομένα (n=25) οι περισσότεροι ασθενείς διερευνήθηκαν στα πλαίσια τυχαίου ευρήματος και ήταν εντελώς ασυμπτωματικοί, συγκεκριμένα 12 από τους 25 (42,8%). Η διερεύνηση έγινε λόγω απεικονιστικών ευρημάτων, κυρίως με υπερηχογράφημα κοιλίας ή ακτινογραφία θώρακος, τα οποία έγιναν για άλλη αιτία και τα παιδιά δεν παρουσίαζαν καμία κλινική συμπτωματολογία. Επίσης, ανάλογα με τη θέση της πρωτοπαθούς εστίας και των τις θέσεις των μεταστάσεων, οι ασθενείς μας παρουσίασαν γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως κοιλιακό άλγος, μετεωρισμό ή ψηλαφητή κοιλιακή μάζα, 3 από τα 25 παιδιά (12%), εξόφθαλμο, 2 από τα 25 παιδιά (7,1%), συστηματικά συμπτώματα, όπως εμπύρετο και αναιμία, 9 από τα 25 παιδιά (36%) και παρανεοπλασματικά σύνδρομα, συγκεκριμένα σύνδρομο OMA-Opsoclonus myoclonus ataxia syndrome, το οποίο παρουσίασε ένας ασθενής (3,5%). Αναλυτικά η κατανομή της κλινικής συμπτωματολογίας φαίνεται στον Πίνακα 9. Από τους ασθενείς εκείνους, οι οποίοι εμφάνισαν κλινική συμπτωματολογία κατά τη διάγνωση, 8 στους 13 (61,53%) είχαν μεταστατικές θέσεις κατά τη διάγνωση, ενώ από εκείνους που εμφάνισαν εμπύρετο, 5 στους 7 (71,42%) ασθενείς είχαν μεταστατική νόσο, ευρήματα τα οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντικά (p=0.158 και p=0.144 αντίστοιχα).

Η θέση της πρωτοπαθούς εστίας μπορεί να είναι οπουδήποτε κατά μήκος της συμπαθητικής αλύσου, με τους περισσότερους από αυτούς τους όγκους να

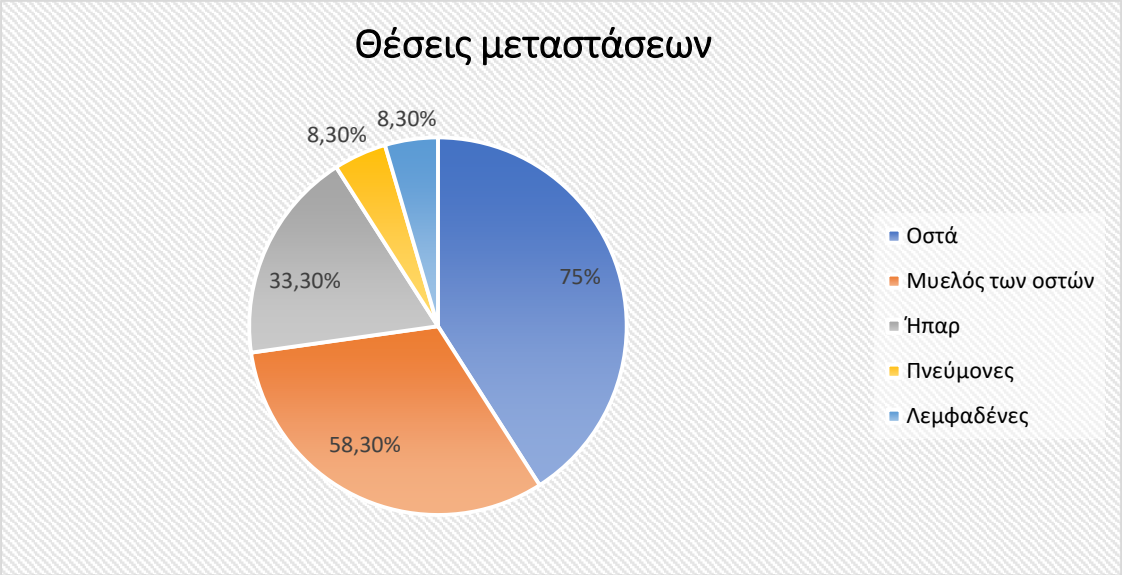
εμφανίζονται στην κοιλιακή χώρα. Στο δικό μας δείγμα ασθενών, 16 ασθενείς εμφάνισαν όγκο στην κοιλιακή χώρα, με 10 από αυτούς να έχουν ως πρωτοπαθή εστία το επινεφρίδιο (35,7%), και 6 τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο (21,4%). Από τις υπόλοιπες καταγραφές, 9 ασθενείς είχαν σαν πρωτοπαθή εστία το οπίσθιο μεσοθωράκιο (32,1%), ενώ για 3 περιστατικά είχαμε ελλιπείς πληροφορίες (10,7%).

Πίνακας 9: Συχνότητα κλινικών συμπτωμάτων κατά τη διάγνωση παιδιατρικών ασθενών με νευροβλαστικούς όγκους

Κλινικά συμπτώματα	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό (%)
Ασυμπτωματικό τυχαίο εύρημα	12	42,8%
Πυρετός	7	25%
Αναιμία	2	7,1%
Εξόφθαλμος	2	7,1%
Κοιλιακό άλγος	1	3,5%
Μετεωρισμός κοιλίας	1	3,5%
Ψηλαφητή μάζα κοιλίας	1	3,5%
Σύνδρομο ΟΜΑ	1	3,5%

Από το σύνολο των περιστατικών, 15 ασθενείς είχαν ήδη απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη διάγνωση (53,5%), ενώ στους υπόλοιπους δεν βρέθηκε μεταστατική νόσος (46,4%). Από τους 15 ασθενείς με μεταστατικές θέσεις κατά τη διάγνωση, πληροφορίες για τις θέσεις των μεταστάσεων, από ενημερωμένους φακέλους είχαμε για 12 ασθενείς. Η συχνότερη θέση μεταστάσεων βρέθηκε να είναι τα οστά, με 9 ασθενείς να παρουσιάζουν τη συγκεκριμένη μεταστατική εξάπλωση (75%), 7 ασθενείς εμφάνισαν διήθηση μυελού των οστών (58,3%), 4 ασθενείς είχαν μεταστάσεις στο ήπαρ (33,3%) και δύο ασθενείς εμφάνισαν μεταστάσεις σε σπανιότερες μεταστατικές θέσεις όπως είναι ο πνεύμονας (8,3%) και απομακρυσμένοι λεμφαδένες (8,3%) (Διάγραμμα 4).

Διάγραμμα 4: Θέσεις μεταστάσεων κατά τη διάγνωση παιδιατρικών ασθενών με όγκους νευροβλαστώματος



Όσον αφορά τους προγνωστικούς παράγοντες σύμφωνα με τους οποίους γίνεται η ταξινόμηση και διαστρωμάτωση του κινδύνου προ της θεραπείας, πληροφορίες είχαμε για το στάδιο νόσου, την ηλικία, την ιστολογική εξέταση, την ενίσχυση ή όχι του ογκογονιδίου MYCN, την απώλεια του χρωμοσώματος 11q και 1p36 και τις τιμές των κατεχολαμινών ούρων, της φερριτίνης ορού και της γαλακτικής δεϋδρογονάσης. Αξίζει να αναφερθεί ότι 10 όγκοι (35,7%) είχαν δυσμενή προγνωστική σημασία σύμφωνα με τα ιστολογικά τους χαρακτηριστικά κατά INPC, ενώ 13 παιδιά (46,4%) βρίσκονταν σε στάδιο M, σύμφωνα με την κατάταξη κατά INRG. Επίσης σε 3 ασθενείς (10,7%), ανιχνεύθηκε ενίσχυση του ογκογονιδίου MYCN, ενώ από κυτταρογενετικές αναλύσεις των τελευταίων ετών, 2 ασθενείς (7,1%) βρέθηκαν να έχουν απώλεια του χρωμοσώματος 11q, 2 ασθενείς (7,1%) είχαν απώλεια του χρωμοσώματος 1p36 και 3 ασθενείς (10,7%) είχαν περίσσεια του χρωμοσώματος 17q.

Στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 9) φαίνονται τα στατιστικά των παιδιών για τα οποία βρέθηκαν παράγοντες που έχουν αποδειχθεί ότι έχουν δυσμενή προγνωστική σημασία. Από τους παράγοντες αυτούς, για τα παιδιά τα οποία είχαμε πληροφορίες, έγινε στατιστική συσχέτιση η ύπαρξη ή όχι δυσμενών προγνωστικών παραγόντων με την εμφάνιση ή όχι υποτροπής κατά την περίοδο παρακολούθησής τους. Από το σύνολο των ασθενών, υποτροπή εμφάνισαν 8 παιδιά (28,5%), εκ των οποίων τα 5 κατέληξαν, 19 παιδιά (67,8%) δεν εμφάνισαν υποτροπή κατά την περίοδο

παρακολούθησής τους, ενώ για ένα παιδί δεν είχαμε πληροφορίες σχετικά με την εμφάνιση υποτροπής ή όχι. Στατιστικά σημαντικοί δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες στην καταγραφής μας, φάνηκε να είναι το στάδιο νόσου, η ηλικία διάγνωσης μικρότερη των 18 μηνών, τα δυσμενή ιστολογικά χαρακτηριστικά σύμφωνα με την κατάταξη INPC, η αυξημένη φερριτίνη και LDHορού και η περίσσεια του χρωμοσώματος 17q (Πίνακα 10).

Πίνακας 10: Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες κατά INRG παιδιατρικών ασθενών με όγκους νευροβλαστώματος

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες	**Αριθμός παιδιών**	**Ποσοστό (%)**	**Υποτροπές**	**Χωρίς υποτροπές**	**p-value**
Κλινικοί παράγοντες					
Στάδιο M (3 ή 4)	13	46,4%	8	4	<0,01
Ηλικία διάγνωσης > 18 μηνών	16	57,14%	6	10	0,05
Βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου					
Δυσμενή ιστολογικά Χαρακτηριστικά	10	35,7%	7	3	<0,01
Κυτταρογενετική					
Ενίσχυση MYNC	3	10,7%	1	2	0,5
Απώλεια 1p36	2	7,1%	1	1	0,4
Απώλεια 11q	2	7,1%	1	1	0,4
Περίσσεια 17q	3	10,7%	2	1	0,043
Καρκινικοί δείκτες του ορού και ούρων					
Αυξημένη φερριτίνη ορού	10	35,7%	4	5	0,03
Αυξημένη LDH ορού	9	32,1%	5	3	<0,01
Αυξημένες κατεχολαμίνες ούρων	12	42,8%	4	8	0,13

Από τα καταγεγραμμένα περιστατικά νευροβλαστικών όγκων της κλινικής, 13 στα 28 παιδιά (46,4%) ήταν σταδίου M κατά τη διάγνωση. Από τα συγκεκριμένα περιστατικά, για 3 παιδιά, τα οποία είναι θανόντα, δεν υπήρχαν καθόλου πληροφορίες σχετικά με το είδος της θεραπευτικής παρέμβασης, ενώ για 2 ασθενείς είχαμε πληροφορίες μόνο για την αρχική χημειοθεραπεία και στη συνέχεια παραπέμφθηκαν σε άλλο θεραπευτικό κέντρο για χειρουργική αντιμετώπιση και συνέχιση της θεραπευτικής τους παρέμβασης. Από τα 10 παιδιά για τα οποία είχαμε σχετικά

ενημερωμένες πληροφορίες, όλα υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία, ενώ 9 εξ' αυτών μετά το πέρας της επαγωγικής χημειοθεραπείας, υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας. Το παιδί το οποίο δεν χειρουργήθηκε, κατέληξε κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής και διάσωσης. Από τα 10 παιδιά, 4 υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και σε ακτινοθεραπεία μεταστατικής εστίας, ενώ για 2 περιστατικά έχουμε ελλιπείς πληροφορίες σχετικά με την συνέχιση της θεραπείας τους μετά το χειρουργείο.

Από τα 28 παιδιά, 1 βρισκόταν σε στάδιο L1 (3,5%) και η θεραπευτική του παρέμβαση περιορίστηκε σε χειρουργική εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας με ακόλουθη συνεχής παρακολούθηση, σύμφωνα με το πρωτόκολλο: Siopen - Low and Intermediate Risk Neurolastoma.

Επίσης, 1 από τα 28 παιδιά ήταν σε στάδιο L2 (3,5%), το οποίο αντιμετωπίστηκε με χημειοθεραπεία και ακόλουθη χειρουργική εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας, σύμφωνα με το πρωτόκολλο NB-97.

Παράλληλα, 4 από τα 28 παιδιά βρίσκονταν σε στάδιο MS (14,2%). 1 από τα 4 παιδιά βρίσκεται υπό παρακολούθηση, χωρίς καμία θεραπευτική παρέμβαση, 1 από τα 4 υπεβλήθη σε χειρουργική εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας και βρίσκεται υπό παρακολούθηση, ενώ 2 από τα 4 υπεβλήθησαν σε χημειοθεραπεία και ακόλουθο χειρουργείο.

Από την ιστολογική εξέταση του όγκου, 6 στους 28 ασθενείς (21,4%), είχαν ιστολογικό αποτέλεσμα συμβατό με γαγγλιονευροβλάστωμα. Από την συγκεκριμένη ιστολογική ομάδα, 5 στους 6 ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή του όγκου, ενώ 1 στους 6 υποβλήθηκε σε χημειοθεραπεία με ακόλουθο χειρουργείο.

Επιπρόσθετα 3 στους 28 ασθενείς, είχαν βιοψία συμβατή με γαγγλιονεύρωμα. Όλοι οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας υποβλήθηκαν σε χειρουργική εξαίρεση της μάζας.

Στο Πίνακα 11 εμφανίζονται αναλυτικότερα οι θεραπευτικές στρατηγικές που ακολουθήθηκαν ως αντιμετώπιση πρώτης γραμμής.

Πίνακας 11. Θεραπευτικές στρατηγικές στο σύνολο των ασθενών

Στάδιο νόσου / Ιστολογικός τύπος	Σύνολο	Παρακολούθηση	Χειρουργική εκτομή	ΧΜΘ	ΑΚΘ	Αυτόλογη μεταμόσχευση
Στάδιο L1	1	-	1	-	-	-
Στάδιο L2	1	-	1	1	-	-
Στάδιο M	10	-	9	10	4	4
Στάδιο MS	4	1	3	2	-	-
Γαγγλιονευροβλάστωμα	6	-	6	1	-	-
Γαγγλιονεύρωμα	3	-	3	1	-	-

Από τον χρόνο συνολικής παρακολούθησης των παιδιών, 4 ασθενείς βρίσκονται υπό θεραπεία (14%), 17 παιδιά βρίσκονται υπό απεικονιστική και κλινική παρακολούθηση, χωρίς ενεργό νόσο, 3 παιδιά απευθύνθηκαν σε άλλο θεραπευτικό κέντρο (7,14%), ενώ 5 παιδιά (17,85%) απεβίωσαν από την έναρξη της καταγραφής μέχρι και σήμερα (Διάγραμμα 5).

Διάγραμμα 5: Παρούσα έκβαση ασθενών με νευροβλαστικούς όγκους

Παρακάτω παρουσιάζονται ο πίνακας και οι καμπύλες συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης ελεύθερης νόσου των ασθενών με νευροβλάστωμα. Στην καμπύλη αυτή, εξαιρέθηκαν παιδιά τα οποία έχουν διαγνωστεί τα τελευταία 3 χρόνια.

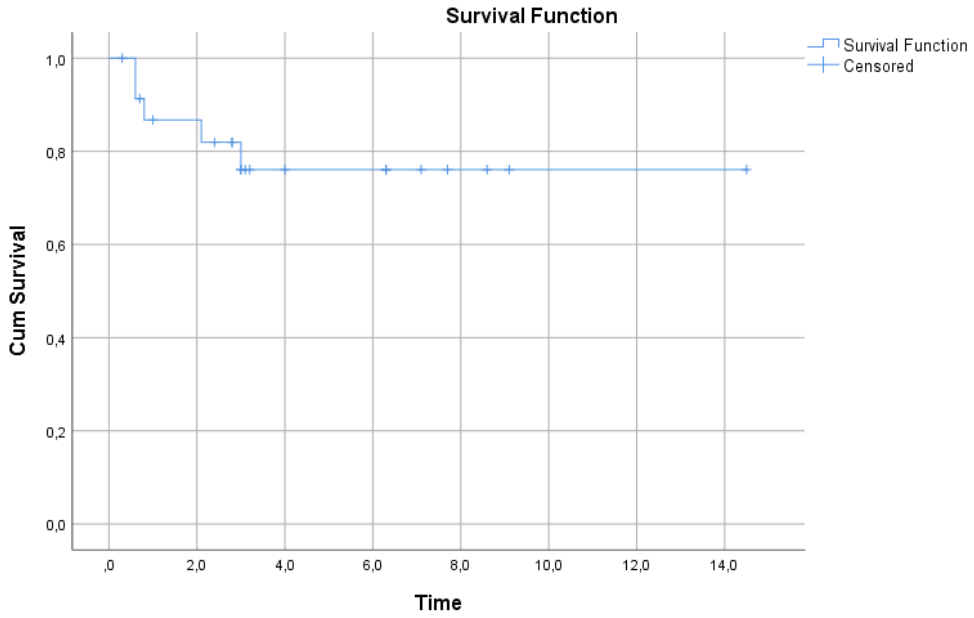
Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 12) βλέπουμε τον αριθμό των γεγονότων (N of CumulativeEvents) ανά τον χρόνο (Time), ο οποίος υπολογίζεται σε έτη. Στη στήλη με την ένδειξη status περιγράφεται το γεγονός του θανάτου. Το γεγονός έχει σημανθεί με τον αριθμό 1 και με τον αριθμό 0 έχει σημανθεί η μη ύπαρξη γεγονότος κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης (censored). Στη στήλη estimate υπολογίζεται η πιθανότητα επιβίωσης ανάλογα με το χρόνο.

Πίνακας 12. Συνολική επιβίωση ασθενών με νευροβλαστικούς όγκους

	Time	Status	Cumulative Proportion Surviving at the Time		N of CumulativeEvents	N of RemainingCases
			Estimate	Std. Error		
1	,300	0	.	.	0	23
2	,600	1	.	.	1	22
3	,600	1	,913	,059	2	21
4	,700	0	.	.	2	20
5	,800	1	,867	,071	3	19
6	1,000	0	.	.	3	18
7	2,100	1	,819	,082	4	17
8	2,400	0	.	.	4	16
9	2,800	0	.	.	4	15
10	2,800	0	.	.	4	14
11	3,000	1	,761	,095	5	13
12	3,000	0	.	.	5	12
13	3,000	0	.	.	5	11
14	3,100	0	.	.	5	10
15	3,200	0	.	.	5	9
16	4,000	0	.	.	5	8
17	6,300	0	.	.	5	7
18	6,300	0	.	.	5	6
19	6,300	0	.	.	5	5
20	7,100	0	.	.	5	4
21	7,700	0	.	.	5	3
22	8,600	0	.	.	5	2
23	9,100	0	.	.	5	1
24	14,500	0	.	.	5	0

Στην παρακάτω καμπύλη συνολικής επιβίωσης (Διάγραμμα 6), φαίνεται ότι οι ασθενείς της μελέτης είχαν 3-ετή συνολική επιβίωση 76,1%. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης υπολογίστηκε στα 11,395 έτη με 95% CI[9-13,791 95% CI Confidence Interval (CI)].

Διάγραμμα 6: Καμπύλη συνολικής επιβίωσης ασθενών που διαγνώστηκαν με νευροβλαστικούς όγκους



Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 13) βλέπουμε τον αριθμό των γεγονότων (N of Cumulative Events) ανά το χρόνο (Time), ο οποίος υπολογίζεται σε έτη. Η στήλη με την ένδειξη status αποτυπώνει το γεγονός που μας αφορά και στην προκειμένη περίπτωση αυτό είναι η παρουσία υποτροπής ή θανάτου. Το γεγονός έχει σημανθεί με τον αριθμό 1 και με τον αριθμό 0 έχει σημανθεί η μη ύπαρξη γεγονότος κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης (censored). Στη στήλη estimate υπολογίζεται η πιθανότητα επιβίωσης ελεύθερης νόσου ανάλογα με το χρόνο.

Πίνακας 13. Επιβίωση ελεύθερης νόσου ασθενών με νευροβλαστικούς όγκους

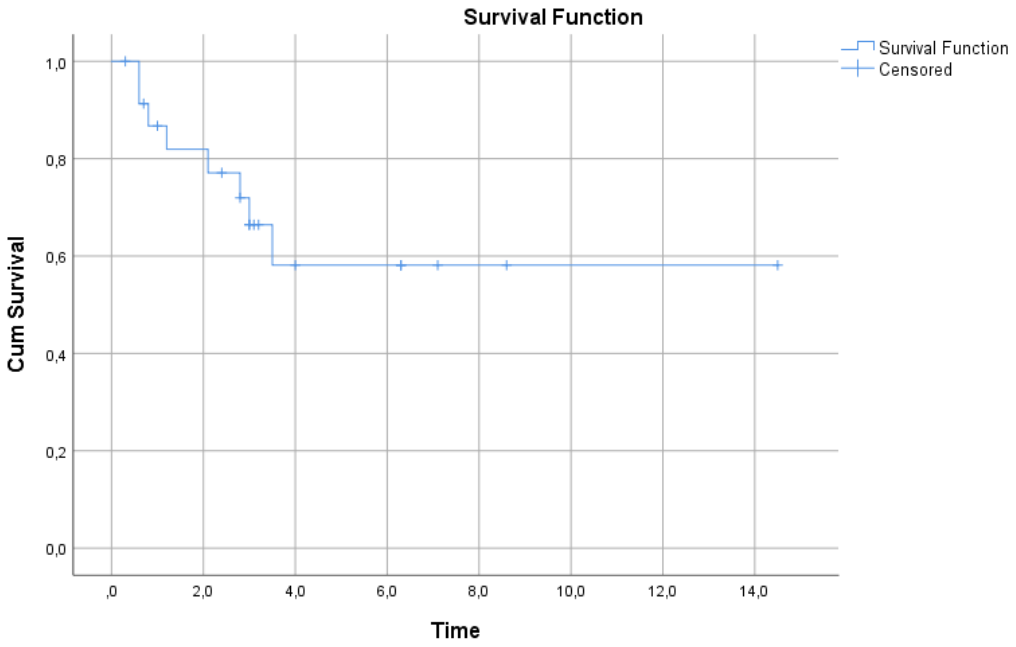
	Time	Status	Cumulative Proportion Surviving at the Time		N of CumulativeEvents	N of RemainingCases
			Estimate	Std. Error		
1	,300	0	.	.	0	23
2	,600	1	.	.	1	22
3	,600	1	,913	,059	2	21
4	,700	0	.	.	2	20
5	,800	1	,867	,071	3	19
6	1,000	0	.	.	3	18
7	1,200	1	,819	,082	4	17
8	2,100	1	,771	,090	5	16
9	2,400	0	.	.	5	15
10	2,800	1	,720	,098	6	14
11	2,800	0	.	.	6	13
12	3,000	1	,664	,105	7	12
13	3,000	0	.	.	7	11
14	3,000	0	.	.	7	10
15	3,100	0	.	.	7	9
16	3,200	0	.	.	7	8
17	3,500	1	,581	,120	8	7
18	4,000	0	.	.	8	6

19	6,300	0	.	.	8	5
20	6,300	0	.	.	8	4
21	6,300	0	.	.	8	3
22	7,100	0	.	.	8	2
23	8,600	0	.	.	8	1
24	14,500	0	.	.	8	0

Στην παρακάτω καμπύλη επιβίωσης ελεύθερης νόσου (Διάγραμμα 7) καταδεικνύεται ότι οι ασθενείς της μελέτης είχαν 3-ετή επιβίωση ελεύθερης νόσου 66,4%.

Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ελεύθερης νόσου υπολογίστηκε στα 9,2 έτη [6,39-12,16 95% CI Confidence Interval (CI)].

Διάγραμμα 7: Καμπύλη ελεύθερης νόσου ασθενών που διαγνώστηκαν με νευροβλαστικούς όγκους



4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πρωτίστως, κρίνεται απαραίτητο να αναφερθεί ότι το δείγμα των ασθενών μας σε βάθος 22ετίας ήταν μικρό και για αυτό το λόγο δεν είναι δυνατόν τα αποτελέσματα της ανασκόπησης να συγκριθούν με εκείνα της διεθνούς βιβλιογραφίας, παρά μόνο να αναφερθεί αν υπάρχει συμφωνία ή όχι. Στη συγκεκριμένη ενότητα, παρουσιάζονται τα σημαντικότερα αποτελέσματα της καταγραφής μας σε σύγκριση με τα ήδη υπάρχοντα και ιδιαιτέρως των νευροβλαστωμάτων για τα οποία είχαμε περισσότερες διαθέσιμες πληροφορίες.

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η μέση ηλικία διάγνωσης του νευροβλαστώματος είναι οι 18 μήνες με το 40% των ασθενών να διαγιγνώσκονται στην βρεφική ηλικία, την πλειοψηφία των περιστατικών να είναι κάτω από 5 χρονών, ενώ λιγότερο από 5% είναι το ποσοστό ασθενών οι οποίοι ξεπερνούν τα 10 έτη. Επίσης η νόσος εμφανίζεται συχνότερα στα αγόρια, από ότι στα κορίτσια, με την αναλογία να κυμαίνεται 1,2/1. Από τα στοιχεία της καταγραφής μας τώρα, 7 στα 28 (25%) παιδιά βρίσκονταν σε βρεφική ηλικία, σε ηλικία μικρότερη των 5 ετών, ήταν 24 στα 28 (85,71%) παιδιά, ενώ 1 (3,57%) παιδί της καταγραφής βρισκόταν σε ηλικία μεγαλύτερη των 10 ετών τη στιγμή της διάγνωσης. Σύμφωνα με την ηλικιακή κατανομή, τα αγόρια υπερτερούσαν σε σχέση με τα κορίτσια, με την αναλογία να κυμαίνεται 2,1/1, μεγαλύτερη από αυτήν που αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία. Όλοι οι ασθενείς της καταγραφής μας ανήκαν στην λευκή φυλή και σύμφωνα με τα διεθνή δεδομένα, το νευροβλάστωμα είναι πιο κοινό στον λευκό πληθυσμό από ό,τι στον αφροαμερικανικό πληθυσμό, με επίπτωση 1,4/1.

Η κλινική παρουσίαση του νευροβλαστώματος ποικίλλει ευρέως ανάλογα με την ηλικία και το στάδιο νόσου, ενώ η τοποθεσία του πρωτοπαθούς όγκου, η οποία μπορεί να είναι οπουδήποτε κατά μήκος της συμπαθητικής αλύσου, από τον λαιμό μέχρι την πύελο, και η τυχόν ύπαρξη μεταστατικών θέσεων, υπαγορεύουν και την πιθανή εμφάνιση συμπτωματολογίας. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, συχνότερη θέση εμφάνισης των νευροβλαστικών όγκων είναι τα επινεφρίδια (65%), με τα παιδιά ηλικίας < 1 έτους, να εμφανίζουν κατά πλειοψηφία όγκους στην κοιλιακή χώρα ενώ ασθενείς μεγαλύτεροι του έτους έχουν ως συχνότερη θέση εντόπισης της

πρωτοπαθούς εστίας την κοιλιακή χώρα και το μεσοθωράκιο. Από το μικρό δείγμα της μελέτης μας, επιβεβαιώνεται, ακολουθώντας τα βιβλιογραφικά δεδομένα, ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών για τους οποίους είχαμε κλινικές πληροφορίες εμφάνισαν όγκο στην κοιλιακή χώρα (64%), με 10 από αυτούς να έχουν ως πρωτοπαθή εστία το επινεφρίδιο (35,7%), και 6 τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο (21,4%). Από τις υπόλοιπες καταγραφές, 9 ασθενείς είχαν σαν πρωτοπαθή εστία το οπίσθιο μεσοθωράκιο (32,1%), ενώ για 3 περιστατικά είχαμε ελλιπείς πληροφορίες (10,7%). Όσον αφορά την ηλικιακή κατανομή σε σχέση με τη θέση εντόπισης, παιδιά τα οποία ήταν μικρότερα του έτους είχαν ως συχνότερη θέση εντόπισης του πρωτοπαθούς όγκου το επινεφρίδιο σε ποσοστό 71,42%, ενώ παιδιά μεγαλύτερα του έτους είχαν συχνότερη θέση εντόπισης το οπίσθιο μεσοθωράκιο, σε ποσοστό 44,4% και ακολουθούσαν σε συχνότητα το επινεφρίδιο και το οπισθοπεριτόναιο.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, 50% των ασθενών θα έχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη διάγνωση, κάτι το οποίο συμφωνεί με την παρούσα καταγραφή, καθώς 15 από τα 28 (53,5%) παιδιά είχαν μεταστατική νόσο κατά το χρόνο διάγνωσής τους. Συχνότερες θέσεις μεταστάσεων, αφορούν διήθηση του μυελού των οστών σε ποσοστό 80%, και ακολουθούν μεταστάσεις σε οστά, στο ήπαρ και σε λιγότερο συχνές θέσεις όπως είναι ο πνεύμονας και το ΚΝΣ. Το δεδομένο αυτό δεν αποτυπώθηκε στην συγκεκριμένη καταγραφή, καθώς συχνότερη θέση μεταστάσεων βρέθηκε να είναι τα οστά, με 9 ασθενείς να παρουσιάζουν τη συγκεκριμένη μεταστατική εξάπλωση (75%), 7 ασθενείς εμφάνισαν διήθηση μυελού των οστών (58,3%), 4 ασθενείς είχαν μεταστάσεις στο ήπαρ (33,3%) και δύο ασθενείς εμφάνισαν μεταστάσεις σε σπανιότερες μεταστατικές θέσεις όπως είναι ο πνεύμονας (8,3%) και απομακρυσμένοι λεμφαδένες (8,3%). Αξίζει να σημειωθεί ότι 6 παιδιά στα οποία ανιχνεύθηκε μεταστατική νόσος, κατά τη στιγμή της διάγνωσης είχαν μεταστάσεις σε παραπάνω από μία θέσεις.

Από τους ασθενείς για τους οποίους είχαμε κλινικές πληροφορίες, 12 (42,8%), δεν εμφάνισαν κλινική συμπτωματολογία και η διερεύνηση έγινε στα πλαίσια τυχαίου ευρήματος, κάτι το οποίο συμφωνεί και με την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Σύμφωνα με τα διεθνή δεδομένα, ασθενείς οι οποία εμφανίζουν συμπτωματολογία, κατά πλειοψηφία, έχουν μεταστατική νόσο κατά τη διάγνωση και το είδος των

συμπτωμάτων εξαρτάται από τη θέση της πρωτοπαθούς εστίας και των μεταστάσεων. Σύμφωνα με την καταγραφή μας, από εκείνους τους ασθενείς, οι οποίοι εμφάνισαν συμπτώματα κατά τη διάγνωση, 8 στους 13 (61,53%) είχαν μεταστατικές θέσεις κατά τη διάγνωση, ενώ από εκείνους που εμφάνισαν συστηματικά συμπτώματα και συγκεκριμένα εμπύρετο, 5 στους 7 (71,42%) είχαν μεταστατική νόσο στη διάγνωση, ευρήματα τα οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντικά (p=0.158 και p=0.144 αντίστοιχα).

Κατά την αρχική διάγνωση της νόσου, το σπινθηρογράφημα με MIBG I-123 είναι η προτιμώμενη μέθοδος απεικόνισης για την αξιολόγηση της μεταστατικής εξάπλωσης τουνευροβλαστώματος καθώς και για την παρακολούθηση και αξιολόγηση των υποτροπών. Ωστόσο, περίπου ένα 10% των όγκων δεν προσλαμβάνουν το MIBG. Στην συγκεκριμένη καταγραφή αυτού του μικρού δείγματος περιστατικών, 24 στα 25 παιδιά πραγματοποίησαν τη συγκεκριμένη εξέταση και μόνο 2 (8%) όγκοι δεν προσλάμβαν 123I-MIBG, κάτι το οποίο βρίσκεται σε αντιστοιχία με τη βιβλιογραφία.

Η INRG καθόρισε παράγοντες κινδύνου για να γίνει διαστρωμάτωση πριν από τη θεραπεία, σύμφωνα με το αν οι ασθενείς εμφανίζουν ευνοϊκούς ή δυσμενείς παράγοντες κινδύνου για υποτροπή. Αυτοί οι προγνωστικοί παράγοντες κυμαίνονται από κλινικούς παράγοντες, όπως το στάδιο του όγκου και η ηλικία του ασθενούς κατά τη διάγνωση, έως τα βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου, όπως η ιστολογία και η πλοειδία του DNA, κυτταρογενετικοί παράγοντες που περιλαμβάνουν ενίσχυση του ογκογονιδίου MYCN, βασικές χρωμοσωμικές απώλειες ή κέρδη καθώς και άλλοι μοριακοί δείκτες. Από τη συγκεκριμένη καταγραφή, πληροφορίες είχαμε για το στάδιο νόσου, την ηλικία, την ιστολογική εξέταση, την ενίσχυση ή όχι του ογκογονιδίου MYCN, την απώλεια του χρωμοσώματος 11q, 1p36 και την περίσσεια 17q, τις τιμές των κατεχολαμινών ούρων, της φερριτίνης ορού και της γαλακτικής δεϋδρογονάσης.
Ακολούθως, έγινε συσχέτιση της παρουσίας ή απουσίας αυτών των δυσμενών παραγόντων κινδύνου σε σύγκριση με την εμφάνιση ή όχι υποτροπής. Από το σύνολο των ασθενών, υποτροπή εμφάνισαν 8 παιδιά (28,5%), με μέσο αριθμό επεισοδίων υποτροπών τις 3, εκ των οποίων τα 5 κατέληξαν, 19 παιδιά (67,8%) δεν εμφάνισαν υποτροπή κατά την περίοδο παρακολούθησής τους, ενώ για ένα παιδί δεν είχαμε

πληροφορίες. Από τους δυσμενείς παράγοντες κινδύνου, εκείνοι που εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα είναι το στάδιο νόσου, η ηλικία διάγνωσης, μικρότερη των 18 μηνών, τα δυσμενή ιστολογικά χαρακτηριστικά σύμφωνα με την κατάταξη INPC, η αυξημένη φερριτίνη και LDH ορού και η περίσσεια του χρωμοσώματος 17q. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ο σημαντικότερος βιοδείκτης στα νευροβλαστώματα είναι το γονίδιο MYCN, η ενίσχυση του οποίου, ανιχνεύεται σε περίπου 20% των περιπτώσεων. Στο δικό μας δείγμα 3 από τα 25 παιδιά (12%) εμφάνισαν ενίσχυση του ογκογονιδίου MYCN, ενώ στη συσχέτιση για εμφάνιση υποτροπής δεν εμφάνισε στατιστική σημαντικότητα. Αυτό πιθανώς συνέβη αφενός λόγω του μικρού αριθμού ασθενών και αφετέρου καθώς τα πρώτα χρόνια της καταγραφής δεν γίνονταν σε ευρεία βάση και δεν ήταν διαθέσιμες όλες αυτές οι κυτταρογενετικές εξετάσεις.

Από τον χρόνο συνολικής παρακολούθησης των παιδιών 5 παιδιά (17,85%) απεβίωσαν από την έναρξη της καταγραφής μέχρι και σήμερα. Αξίζει να σημειωθεί ότι όλα τα παιδιά τα οποία κατέληξαν, είχαν προηγουμένως εμφανίσει υποτροπή, ήταν σε νόσο σταδίου Μ και είχαν δυσμενή ιστολογικά χαρακτηριστικά και αντιμετωπίστηκαν ως νευροβλαστώματα πολύ υψηλού κινδύνου, τα οποία ήταν ανθεκτικά στην πολυπαραγοντική θεραπεία και εμφάνισαν υποτροπές.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα τρέχοντα ποσοστά συνολικής επιβίωσης για ασθενείς με νευροβλάστωμα χαμηλού κινδύνου είναι μεγαλύτερα από 90%, ωστόσο, τα ποσοστά επιβίωσης για ασθενείς με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου είναι λιγότερο από 50% παρά την επιθετική, πολυπαραγοντική θεραπεία και την προσθήκη ανοσοθεραπείας. Στην μελέτη μας, ασθενείς με νευροβλαστώματα χαμηλού κινδύνου είχαν άριστα ποσοστά συνολικής επιβίωσης (100%), ενώ ασθενείς υψηλού κινδύνου εμφάνισαν 61,5% ποσοστό επιβίωσης. Σύμφωνα με της καμπύλες επιβίωσης, η συνολική επιβίωση (OS) βρέθηκε να είναι 76,1%, ενώ η 3ετής επιβίωση ελεύθερης νόσου 66,4%.

5. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η συγκεκριμένη μελέτη είχε αρκετούς περιορισμούς δεδομένου ότι η ανασκόπηση αφορά τα τελευταία 22 χρόνια και ιδιαίτερα για ασθενείς παλαιότερων ετών ήταν δύσκολη η ανεύρεση παλαιότερων φακέλων, ενώ παράλληλα δεν υπήρχε ηλεκτρονική καταχώρηση των περιστατικών, όπως υπάρχει ως δεδομένο την τελευταία 15ετία. Από τα 28 περιστατικά νευροβλαστικών όγκων που καταγράφηκαν, για 22 ασθενείς είχαμε διαθέσιμους φακέλους με επαρκή δεδομένα. Επιπλέον, 3 ασθενείς σύντομα μετά τη διάγνωση και την αρχική αντιμετώπιση με χημειοθεραπεία, απευθύνθηκαν σε άλλο θεραπευτικό κέντρο για χειρουργική αντιμετώπιση και συνέχιση της θεραπείας τους και η πορεία τους έκτοτε, παραμένει άγνωστη. Τέλος, 3 φάκελοι θανόντων παιδιών δεν ήταν καθόλου διαθέσιμοι, γεγονός το οποίο περιόρισε σημαντικά την εξαγωγή αποτελεσμάτων σχετικά με την έκβαση της νόσου.
Επιπλέον, ένας αρκετά περιοριστικός παράγοντας ήταν ο μικρός αριθμός περιστατικών, με αποτέλεσμα να μην μπορούμε σε καμία περίπτωση να εξάγουμε αποτελέσματα που αφορούν το γενικό πληθυσμό, παρά μόνο να συγκρίνουμε αν τα αποτελέσματα της παρούσας ανασκόπησης συμβαδίζουν με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας.
Επιπρόσθετα, λόγω της εξέλιξης των τελευταίων ετών και της επιστημονικής προόδου που έχει επέλθει στη μοριακή μελέτη των νεοπλασιών ως προς τον καθορισμό του κινδύνου, κυτταρογενετικές εξετάσεις, όπως κέρδος ή απώλεια συγκεκριμένων χρωμοσωμικών τμημάτων, γίνεται τα τελευταία χρόνια, καθώς παλαιότερα υπήρχε η γνώση μόνο για την ενίσχυση του ογκογονιδίου MYCN ως δυσμενή προγνωστικό παράγοντα σε νευροβλαστώματα υψηλού κινδύνου.
Συμπερασματικά, η καταγραφή μας ήταν αρκετά ανομοιογενής και κρίνεται αναγκαία η καταγραφή ενός μεγαλύτερου δείγματος ασθενών, με πιο πρόσφατα χρονολογικά όρια.

6. ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝ

Παρά τους περιορισμούς την συγκεκριμένης καταγραφής, συγκεντρώθηκαν πληροφορίες για το έργο της κλινικής, όσον αφορά τον συγκεκριμένο τύπο νεοπλασίας στα παιδιά και εξήχθησαν αποτελέσματα για τον τρόπο διαχείρισης κι αντιμετώπισης των ασθενών, αλλά και της τελικής τους έκβασης.
Μια εξαιρετικά ενδιαφέρουσα προοπτική για το μέλλον, θα ήταν η συνέχιση της συγκεκριμένης καταγραφής και η προσπάθεια συγκέντρωσης περισσότερων πληροφοριών σχετικά με τα μοριακά χαρακτηριστικά των όγκων, τα οποία γίνονται αντικείμενο έρευνας επί του παρόντος, για καθορισμό στοχευμένων θεραπειών. Επίσης, καθώς η συγκεκριμένη μελέτη είναι μονοκεντρική, θα μπορούσε σε συνεργασία με τα υπόλοιπα κέντρα αναφοράς της χώρας να διεξαχθεί μια πολυκεντρική μελέτη, ώστε να εξαχθούν ακριβή και επιστημονικά τεκμηριωμένα αποτελέσματα, με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και μεγαλύτερη γεωγραφική εμβέλεια.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα αποτελέσματα της αναδρομικής μελέτης, αρκετά συμφωνούν με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας, ενώ οι διαφορές που υπάρχουν οφείλονται, αφενός στο μικρό δείγμα ασθενών και αφετέρου στην ιατρική εξέλιξη και στις αλλαγές στα θεραπευτικά πρωτόκολλα, που έχουν επέλθει τα τελευταία χρόνια. Η συνέχιση της καταγραφής των παιδιών με νευροβλάστωμα θα είναι πολύ σημαντική ώστε να οδηγήσει σε ασφαλέστερα αποτελέσματα. Παρά τα αλματώδη βήματα που έχουν γίνει τις τελευταίες δυο δεκαετίες, στην θεραπεία του νευροβλαστώματος, η πρόγνωση σε παιδιά με νόσο αυξημένου κινδύνου παραμένει κακή. Αντιθέτως τα παιδιά με νευροβλάστωμα χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου, έχουν άριστη πρόγνωση και ακολουθώντας τα σύγχρονα θεραπευτικά πρωτόκολλα, η ένταση της θεραπείας είναι σημαντικά μειωμένη. Στόχος λοιπόν, είναι να βρεθούν νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις με στοχευμένες μοριακές θεραπείες αλλά και νέα ανοσοθεραπευτικά σχήματα, τα οποία να ενσωματωθούν στα υπάρχοντα πρωτόκολλα θεραπείας, ώστε να βελτιωθεί το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών εκείνων που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ramos Elbal E, Galera Miñarro AM, Llinares Riestra ME et al. Neuroblastoma: validation of the INRG classification system in a small series. Clin Transl Oncol. 2019;1776-1780.
2. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. Lancet. 2007;369:2106–20.
3. Whittle SB, Smith V, Doherty E, Zhao S, McCarty S, Zage PE. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2017;369-386.
4. Irwin MS, Park JR. Neuroblastoma: paradigm for precision medicine. Pediatric Clin North Am. 2015;225-56.
5. Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, Olsham AF. Sympathetic nervous system tumors. National Cancer Institute, 1999;65–72.
6. London WB, Castleberry RP, Matthay KK, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2005;6459–6465.
7. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, et al. Neuroblastoma. Nat Rev Dis Primers. 2016;160-78.
8. Vo KT, Matthay KK, Neuhaus J, et al. Clinical, biological and prognostic differences based on primary tumor site in neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project. J Clin Oncol. 2014;3169–76.
9. De Bernardi B, Pianca C, Pistamiglio P, et al. Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: treatment and results with 76 cases. J Clin Oncol. 2001;183–90.
10. El Shafie M, Samuel D, Klippel CH, et al. Intractable diarrhea in children with VIP-secreting ganglioneuroblastomas. J Pediatr Surg. 1983;34–6.
11. Scheibel E, Rechnitzer C, Fahrenkrug J, et al. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in children with neural crest tumours. Acta Paediatr Scand. 1982;721–5.
12. Matthay KK, Blaes F, Hero B, et al. Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Italy. Cancer Lett 2005;275–82
13. Gorman MP. Update on diagnosis, treatment, and prognosis in opsoclonus myoclonus-ataxia syndrome. Curr Opin Pediatr. 2010;745–50.
14. De Bernardi B, Balwierz W, Bejent J, et al. Epidural Compression in Neuroblastoma: Diagnostic and Therapeutic Aspects. Cancer Letter. 2005;283-99.
15. De Grandis E, Parodi S, Conte M, et al. Long-term follow-up of neuroblastoma-associatedopsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome. Neuropediatrics. 2009;103–111.
16. Dubois SG, London WB, Zhang Y, et al. Lung metastases in neuroblastoma at initial diagnosis: a report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project. Pediatr Blood Cancer. 2008;589–92.

17. Kramer K, Kushner B, Heller G, et al. Neuroblastoma metastatic to the central nervous system. Cancer. 2001;1510–9.
18. Matthay KK, Brisse H, Couanet D, et al. Central nervous system metastases in neuroblastoma: radiologic, clinical, and biologic features in 23 patients. Cancer. 2003;98:155–65.
19. Evans AE, Chatten J, D'Angio GJ, et al. A review of 17 IV-S neuroblastoma patients at the Children's Hospital of Philadelphia. Cancer. 1980;45:833–9.
20. Shojaei-Brosseau T, Chompret A, Abel A, et al. Genetic epidemiology of neuroblastoma: a study of 426 cases at the Institut Gustave-Roussy in France. Pediatric Blood Cancer. 2004;42:99–105
21. Trochet D, Bourdeaut F, Janoueix-Lerosey I, et al. Germline mutations of thepaired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene in neuroblastoma. Am J Hu Genet. 2004;74:761–4.
22. Rohrer T, Trachsel D, Engelcke G, et al. Congenital central hypoventilation syndrome associated with Hirschsprung's disease and neuroblastoma: case of multiple neurocristopathies. Pediatr Pulmonol. 2002;33:71–6.
23. Mosse YP, Laudenslager M, Khazi D, et al. Germline PHOX2B mutation in hereditary neuroblastoma. Am J Hum Genet. 2004;75:727–30
24. Maris JM, Kyemba SM, Rebbeck TR, et al. Familial predisposition to neuroblastoma does not map to chromosome band 1p36. Cancer Res. 1996;56:3421–5.
25. Maris JM, Weiss MJ, Mosse Y, et al. Evidence for a hereditary neuroblastoma predisposition locus at chromosome 16p12-13. Cancer Res. 2002;62:6651–8.
26. Mosse YP, Laudenslager M, Longo L, et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. Nature. 2008;455:930–5.
27. Janoueix-Lerosey I, Lequin D, Brugieres L, et al. Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. Nature. 2008;455:967–70.
28. Berry T, Luther W, Bhatnagar N, et al. The ALK (F1174L) mutation potentiates the oncogenic activity of MYCN in neuroblastoma. Cancer Cell. 2012;22:117–30.
29. Heukamp LC, Thor T, Schramm A, et al. Targeted expression of mutated ALK induces neuroblastoma in transgenic mice. Sci Transl Med. 2012;4:141-191.
30. Zhu S, Lee JS, Guo F, et al. Activated ALK collaborates with MYCN in neuroblastoma pathogenesis. Cancer Cell. 2012;21:362–73.
31. DeBaun MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from the Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. J Pediatr. 1998;132:398–400.
32. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. Oncogene. 2001;20:4621–8.
33. Rossbach HC, Baschinsky D, Wynn T, et al. Composite adrenal anaplastic neuroblastoma and virilizing adrenocortical tumor with germline TP53 R248W mutation. Pediatr Blood Cancer. 2008;50:681–3.

34. Bissig H, Staehelin F, Tolnay M, et al. Co-occurrence of neuroblastoma and nephroblastoma in an infant with Fanconi's anemia. Hum Pathol. 2002;33:1047–51.
35. Reid S, Schindler D, Hanenberg H, et al. Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. Nat Genet. 2007;39:162–4.
36. Irwin MS, Park JR. Neuroblastoma: paradigm for precision medicine. Pediatr Clin North Am. 2015;62:225-56.
37. Chung C, Boterberg T, Lucas J, Panoff J, et al. Neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer. 2021;68:28473.
38. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report. J Clin Oncol. 2009;27:289-297.
39. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. J Clin Oncol. 2009;27:298-303.
40. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report. J Clin Oncol. 2009;27:289-297.
41. Zage PE, Louis CU, Cohn SL. New Aspects of Neuroblastoma Treatment: ASPHO 2011 Symposium Review. Pediatr Blood Cancer. 2012;58:1099-105.
42. Monclair T, Mosseri V, Cecchetto G, et al. Influence of Image- Defined Risk Factors on the Outcome of Patients With Localised Neuroblastoma. A Report From the LNESG1 Study of the European International Society of Paediatric Oncology Neuroblastoma Group. Pediatr Blood Cancer. 2015;62:1536-42.
43. Park JR, Bagatell R, London WB, et al. Children's Oncology Group blueprint for research: neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer. 2013;60:986.
44. Alvarado CS, London WB, Look AT, et al. Natural history and biology of stage A neuroblastoma: a pediatric oncology group study. J Pediatr Hematol Oncol. 2000;22:197-205.
45. Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, et al. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a childrens cancer group study. J Clin Oncol 2000;18:18-26.
46. Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, et al. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a childrens cancer group study. J Clin Oncol. 2000;18:18-26.
47. De Bernardi B, Mosseri V, Rubie H, et al. Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. Br J Cancer. 2008;99:1027-1033.
48. De Bernardi B, Mosseri V, Rubie H, et al. SIOP Europe Neuroblastoma Group. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. Br J Cancer. 2008;99:1028-33.
49. Davidoff AM. Neonatal Neuroblastoma. Clin Perinatol. 2021;48:101-115.

50. Siegel MJ, Ishwaran H, Fletcher BD, et al. Staging of neuroblastoma at imaging: report of the radiology diagnostic oncology group. Radiology. 2002;223:168–75.
51. Moroz V, Machin D, Hero B, et al. The prognostic strength of serum LDH and serum ferritin in children with neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project. Pediatr Blood Cancer. 2020;67:28359.
52. Moroz V, Machin D, Faldum A, et al. Changes over three decades in outcome and the prognostic influence of age-at-diagnosis in young patients with neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. Eur JCancer. 2011;47:561–71.
53. Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, et al. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a children’s oncology group study. Ann Surgery. 2012;256:573-80.
54. Lavarino C, Cheung N-K, Garcia I, et al. Specific gene expression profiles and chromosomal abnormalities are associated with infant disseminated neuroblastoma. BMC Cancer. 2009;9:44.
55. Twist CJ, Schmidt ML, Naranjo A, et al. Maintaining Outstanding Outcomes Using Response- and Biology-Based Therapy for Intermediate-Risk Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group Study ANBL0531. J Clin Oncol. 2019;37:3243-3255.
56. Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: re- sults of children’s oncology group study P9641. J Clin Oncol. 2012;30: 1842–8.
57. De Bernardi B, Mosseri V, Rubie H, et al. Treatment of neuroblastoma. Results of the LNESG1 study. Br J Cancer. 2008; 99:1072–33
58. Meany HJ, London WB, Ambros PF, et al. Significance of clinical and biologicfeatures in Stage 3 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. Pediatr Blood Cancer. 2014;61:1932–9
59. Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. Outcome after Reduced Chemotherapy for Intermediate-Risk Neuroblastoma. New Engl J Med. 2010;363:1313-23
60. Kreissman SG, Seeger RC, Matthay KK, et al. Purged vs. non-purged peripheral blood stem cell transplantation for high risk neuroblastoma (COG A3973): a randomized phase III trial. Lancet Oncol. 2013;14:999-1008.
61. Yanik GA, Parisi MT, Shulkin BL, et al. Semiquantitative MIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma: a report from the Children's oncology group. J Nucl Med. 2013;54:541-8.
62. Pearson AD, Pinkerton CR, Lewis IJ, et al. High-Dose Rapid and Standard Induction Chemotherapy for Patients Aged Over 1 Year with Stage 4 Neuroblastoma: A Randomised Trial. Lancet Oncol. 2008;9:247-56.
63. Newman EA, Abdessalam S, Aldrink JH, et al. Update on neuroblastoma. J Pediatr Surg. 2019;54:383-389.

64. Sokol E, Desai AV, Applebaum MA, et al. Age, Diagnostic Category, Tumor Grade, and Mitosis-Karyorrhexis Index Are Independently Prognostic in Neuroblastoma: An INRG Project. J Clin Oncol. 2020;38:1906-1918.
65. Nakazawa A. Biological categories of neuroblastoma based on the international neuroblastoma pathology classification for treatment stratification. Pathol Int. 2021;71:232-244.
66. Nakazawa A, Haga C, Ohira M, Okita H, Kamijo T, Nakagawara A. Correlation between the International Neuro- blastoma Pathology Classification and genomic signature in neuroblastoma. Cancer Sci. 2015;106:766–71.
67. Thompson D, Vo KT, London WB et al. Identification of patient subgroups with markedly disparate rates of MYCN amplification in neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project. Cancer. 2016;122: 935–45.
68. Simon T, Haberle B, Hero B, von Schweinitz D, Berthold F. Role of Surgery in the treatment of patients with stage 4 Neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis. J Clin Oncol. 2013;31:752-758.
69. Du L, Liu L, Zhang C, et al. Role of Surgery in the treatment of patients with high risk neuroblastoma who have poor response to induction chemotherapy. J Pediatr Surg. 2014;49:528-33.
70. Mazloom , Louis CU, Nuchtern J, et al. Radiation Therapy to the primary and post induction chemotherapy MIBG avid sites in high risk neuroblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;90:858-62.
71. Rombi B, MacDonald SM, Maurizio A, et al. Proton Radiotherapy for Childhood Tumors: An Overview of Early Clinical Results. J Nucl Med Radiat Ther. 2013;4:4.
72. Doyen J, Falk AT, Floquet V, Herault J, Hannoun-Levi JM. Proton Beams in Cancer Treatments: Clinical Outcomes and Dosimetric Comparisons with Photon Therapy. Cancer Treat Rev. 2016;43:104-12.
73. Ladenstein R, Poetschger U, Luksch R, et al. Busulfan-Melphalan as a myeloablative therapy (MAT) for high risk neuroblastoma: Results from HR-NBL1/SIOPEN trial. J Clin Oncol. 2017;18:500-514.
74. Granger MM, Naranjo A, Bagatell R, et al. Myeloablative Busulfan / Melphalan Consolidation following Induction Chemotherapy for Patients with Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma: Children's Oncology Group Trial ANBL12P1. Transplant Cell Ther. 2021;27:490.
75. Soni S, Pai V, Gross TG, Ranelli M. Busulfan and Melphalan as consolidation therapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation following COG induction platform for High risk neuroblastoma; early results from a single institution. Pediatr Trans. 2014;18:217-220
76. Yamazaki F, Yamasaki K, Kiyotani C, Hashii Y, Shioda Y, Hara J, Matsumoto K. Thiotepa-melphalan myeloablative therapy for high-risk neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer. 2021 Jun;68:e28896.
77. Pasqualani C, Dufour C, Goma G, et al. Tandem High Dose Chemotherapy with thiotepa and busulfan-melphalan and autologous stem cell transplantation

in very high risk neuroblastoma patients. Bone Marrow Transplant. 2016;51:227-231.

78. Siebert N, Eger C, Seidel D, et al . Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ch14.18/CHO in relapsed/refractory high-risk neuroblastoma patients treated by long-term infusion in combination with IL-2. MAbs. 2016;8:604616.
79. Kushner BH, Cheung IY, Modak S, et al. Phase I trial of a bivalent gangliosides vaccine in combination with beta-glucan for high-risk neuroblastoma in second or later remission. Clin Cancer Res. 2014;20:13751382.
80. Richards RM, Sotillo E, Majzner RG. CAR T Cell Therapy for Neuroblastoma. Front Immunol. 2018;9:2380.
81. Anongpornjossakul Y, Sriwatcharin W, Thamnirat K, et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-mIBG) treatment in relapsed/refractory neuroblastoma. Nucl Med Commun. 2020;41:336-343.
82. Trigg RM, Turner SD. ALK in Neuroblastoma: Biological and Therapeutic Implications. Cancers. 2018;10:113.
83. Sholler GLS, Ferguson W, Bergendahl G, et al. Maintenance DFMO Increases Survival in High Risk Neuroblastoma. Sci Rep. 2018;8:144-45
84. Bagatell R, London WB, Wagner LM, et al. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children’s Oncology Group study. J Clin Oncol. 2011;29:208–213.
85. Kushner BH, Modak S, Kramer K, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide for neuroblastoma: a high-dose salvage regimen and review of the literature. Cancer. 2013;119:665–667
86. Tolbert VP, Matthay KK. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. Cell Tissue Res. 2018;372:195-209.