

Neuroblastoom

Elis Maria Avvo¹

Juhendaja: Lenne-Triin Kõrgvee²

Eesti Arst 2020;
99(11):686–694

Saabunud toimetusse:
04.05.2020
Avaldamiseks vastu võetud:
24.08.2020
Avaldatud internetis:
22.12.2020

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse eriala 5. kursuse üliõpilane,
² Tartu Ülikooli Kliinikum, Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia ja onkoloogia kliinik

Kirjavaheautor:
Elis Maria Avvo
elisavvo@gmail.com

Võtmesõnad:
neuroblastoom, keemiaravi, vereloome tüvirakkude siirdamine

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

Embrüonaalne perifeerse närvisüsteemi kasvaja neuroblastoom on kõige sagedasem ekstrakraniaalne soliidtuumor lastel, moodustades 8–10% kõikidest lapsea kasvajatest. Haiguse bioloogilise mitmekülguse ja kliinilise kulu erakordse heterogeensuse tõttu ulatub kulg metastaatilise haiguse spontaansest regressioonist imikueas väga agressiivse ning halva prognoosiga haiguseni suurematel lastel. Prognoos sõltub haiguse staadiumist, patsiendi vanusest haiguse diagnoosimisel, kasvajarakkude diferentseerumise astmest, MYCN geeni amplifikatsiooni ja metastaaside olemasolust ning kasvaja asukohast organismis. Riskipõhine patsiendikäsitlus ja kompleksne agressiivne ravi suure riskiga rühma kuuluvatel lastel on viimaste aastakümnete jooksul oluliselt parandanud elulemust. Siiski põhjustab neuroblastoom kuni 15% vähisurmades lastel (1, 2). Artiklis on antud ülevaade neuroblastoomi olemusest ja etiopatogeneesist ning käsitletud kliinilist pilti, diagnostikat, ravi ja prognoosi.

SISSEJUHATUS JA EPIDEMIOLOOGIA

Neuroblastoom on areneva närvisüsteemi neuraalharja rakkudest pärinev embrüonaalne kasvaja. Normaalse arengu korral arenevad neist rakkudest neerupealise säsi ning sümpaatilise närvisüsteemi ganglionid (3). Neuroblastoom on kõige sagedasem koljuväline soliidtuumor lastel levimusega ligikaudu 1 juht 7000 elussünni kohta ja esinemusega 10,5 juhtu 1 miljoni alla 15aastase lapse kohta aastas (4). Lapsea pahaloomuliste kasvajatate hulgas on haigus kolmandal kohal, moodustades ligikaudu 8–10% kõikidest lapsea kasvajatest (4–7). Lapsea koljuväliste pahaloomuliste soliidtuumorite hulgas on neuroblastoom esimesel kohal (4–7).

Neuroblastoom on imikueas kõige sagedamini diagnoositav pahaloomuline kasvaja ning 40%-l patsientidest diagnoositakse haigus imikueas (1, 8). 90–95% neuroblastoomidest esineb alla 5aastastel lastel (9, 10). Haigus esineb sagedamini poistel (9). Noorukitel ja täiskasvanutel esineb haigust harva, kuid see on neil agressiivsema ja halvema kuluga (8). Patsientide mediaanvanus diagnoosimisel on 18 kuni 22 kuud (1, 4–6, 11). Vanus diagnoosil on oluline näitaja, sest alla 18 kuu vanustel lastel on suurem tõenäosus spontaanseks haiguse taandumiseks või tervenemiseks üksnes kirurgilise ravi järel (12). 50–70%-l

patsientidest leitakse kaugmetastaasid juba diagnoosi püstitamisel (2, 6). Ligikaudu 36%-l neuroblastoomi diagnoosiga lastest esineb ravile halvasti alluv suure riskiga metastaseerunud haigus (5).

ETIOPATOGENEES

Neuraalhari on embrüonaalne struktuur, mis saab alguse gastrulatsiooni ja neurulatsiooni arengufaasis ning koosneb multipotentsetest rakupopulatsioonidest (8, 13). Neuraalharja eellasrakud migreeruvad normaaltingimustes piki arenevat embrüot ning jõuavad lõpuks regioonidesse, kus diferentseeruvad ettenähtud rakkudeks ja kudedeks, sh sümpaatiliseks ja perifeerseks närvisüsteemiks (3, 13). Arvatakse, et neuroblastoom tekib normaalse neuraalharja arengu ehk rakkude migratsiooni, küpsemise või diferentseerumise häirumise tagajärjel (8, 13).

Neuroblastoomi primaartuumor asub 65–70%-l juhtudest kõhuõõnes, kuid kasvaja võib esineda kogu sümpaatilise närvisüsteemi ulatuses – kaelast vaagnani (3, 13–15). Kõige sagedamini on tegemist neerupealises või sümpaatilistes ganglionites asuva kasvajaga (1, 5).

Enamasti esineb neuroblastoom sporadilise vormina, kuid ligikaudu 1–2%-l on haigus autosoom-dominantselt päranduv (14, 16). Perekondlikule haigusele on iseloomulik varajane haiguse algus ja mitu

primaarkollet (14, 17). Peredes, kus esineb neuroblastoomi, leitakse ka teisi neuraalharjast arenevate kudede häireid, näiteks Hirschsprungi tõbe ja kongenitaalset tsentraalset hüpoventilatsiooni sündroomi (8, 14, 17).

KLIIINILINE PILT

Neuroblastoom on kõige mitmekesisema kliinilise pildiga lapsea soliidtuumor. Selle kliiniline pilt sõltub oluliselt patsiendi vanusest, haiguse staadiumist, kasvaja lokaliseerimisest ja metastaaside olemasolust (vt tabel 1) (4, 9, 11). Ligikaudu pooltel haigetel paikneb tuumor lokaalselt või regionaalselt (4). Metastaasid esinevad kõige sagedamini luuüdis, kortikaalses luus, maksas ja lümfisüsteemis (5), kopsudes ja kesknärvisüsteemis on metastaase üldiselt harva (diagnoosimise hetkel alla 5%) (11).

Haigus võib olla sümptomiteta, kuid kõige sagedamini on kliiniliseks väljenduseks kõhuõõnes mass, mis võib anda lokaalseid sümptomeid, sh valu, survet ümbritsevatele kudedele (4, 5). Massiefekti tõttu võib kasvaja survestada olenevalt asukohast hingamisteid, suuri veresooni, seljaaju või teisi ümbritsevaid elundeid (5, 11). Ligikaudu viiendikul patsientidest võib kasvaja tungida intra- ja epiduraalsesse ruumi ning põhjustada seljaaju kompressiooni ja halvatusi (4, 18). Tuumor võib

tungida silmakoopasse, mille tulemusena võib tekkida iseloomulik periorbitaalne ekhümoos ehk nn pesukarusilmad. Seisund võib viia proptoosi ning nägemiskahjustuseni. Kaela ja rindkere piirkonnas olevad kasvavad võivad põhjustada Horneri sündroomi (ühepoolne ptoos, anhidroos ja mioos) (4). Vaagnas paiknevad tuumorid võivad põhjustada kõhukinnisust, kusepõie düsfunktsiooni ja alajäsemete valu (11).

Luuüdi on haaratud ligikaudu 70–80%-l metastaasidega patsientidest ning neil avaldub see kliiniliselt aneemia ja trombotsütopeeniana (11, 15). Luumetastaasid võivad olla väga valulikumad ja põhjustada lonkamist (11, 15).

Imikueas on haigusest haaratud maks, mis võib viia koagulopaatiani, ning suurenenud kõht, mis võib põhjustada neerude ja kopsude düsfunktsiooni (11). Imikutele on omane ka metastaatiliste nahaaluste sinakate valutute sõlmekeste esinemine (5, 11).

Süsteemsed sümptomid nagu kaalulangus, palavik ja nõrkus viitavad pigem kaugelearenenud haigusele ja luuüdi haaratusele. Neuroblastoomile omase katehoolamiinide produktsiooni tõttu võib patsiendil esineda naha punetus, tahhükardia ja hüpertensioon (5, 11). Neuroblastoomi korral võivad esineda paraneoplastilised sündroomid: vasoaktiivse intestinaalse peptiidi produktsioonist põhjustatud vesine

Tabel 1. Neuroblastoomi sümptomid ja nende esinemissagedus

Sümptomid	Esinemissagedus (%) neuroblastoomiga patsiendil	Allikas
Kõhuõõnes palpeeritav mass	85	19
Silmadega seotud sümptomid	10–20	20
Horneri sündroom	16–18	20
Opsokloonuse-müokloonuse-ataksia sündroom	2–3	1, 4, 15
Vesine kõhulahtisus	1	9
Katehoolamiinide suurenenud sisaldus	90	11
Metastaasid diagnoosi saamisel		
Luuüdi haaratus	70–80	11, 15
Kortikaalne luu	55	15
Regionaalsed lümfisõlmed	35	15
Distaalsed lümfisõlmed	30	15
Maks	30	15
Nahaalused sõlmed	3 (kõik) 32 (vastsündinud)	21
Levik intra- ja epiduraalsesse ruumi	10–15	4
Seljaaju epiduraalne kompressioon	7	9

kõhulahtisus ja opsokloonuse-müokloonuse sündroom (OMS), mille puhul esinevad müokloonilised jõnksatused kehatüves ja jäsemetes ning sihitud silmaliigutused (1, 4). Lisanduda võivad ka ataksia või teised väikeaju kahjustusest tulenevad sümptomid (11). OMS võib jääda püsima peale neuroblastoomi edukat ravi ning võib põhjustada pikalt kestvaid motoorikahäireid, kognitiivset düsfunktsiooni, kõne ja keele arengu mahajäämist (4).

DIAGNOOSIMINE

Neuroblastoomi kahtluse korral on vaja diagnoosi kinnitamiseks ja haiguse staadiumi määramiseks teha erinevaid laboratoorseid, pildiagnostilisi ja histoloogilisi uuringuid (1, 11).

Laboratoorsed analüüsid

Kasvajaspetsiifiliste markeritena tuleb verest määrata neuronispetsiifiline enolaas (NSE) ning uriinist katehhoolamiinide ja metaboliitide (vanilliinmandelhappe, homovanilliinhappe ja dopamiini) sisaldus (5, 9, 11). Uriinist mõõdetavate metaboliitide

sisaldus on suurenenud ka ligikaudu 90% neuroblastoomiga laste uriinis ning teatud riikides kasutatakse nende määramist ka neuroblastoomi sõeluurimiseks (11).

Ultraheli (UH)

Esmaseks uuringuks intraabdominaalse lisamassi kahtluse korral on UH (1, 22). UH-uuringul on neuroblastoom tahke, heterogeenne mass, võib olla näha kaltsifikaate või harvem tsüstjat massi (1, 22). Doppleri uuring aitab eristada veresoonte kompressiooni ja veresoontesse tunginud kasvajat (22).

Kompuutertomograafia (KT) ja magnetresonantstomograafia (MRT)

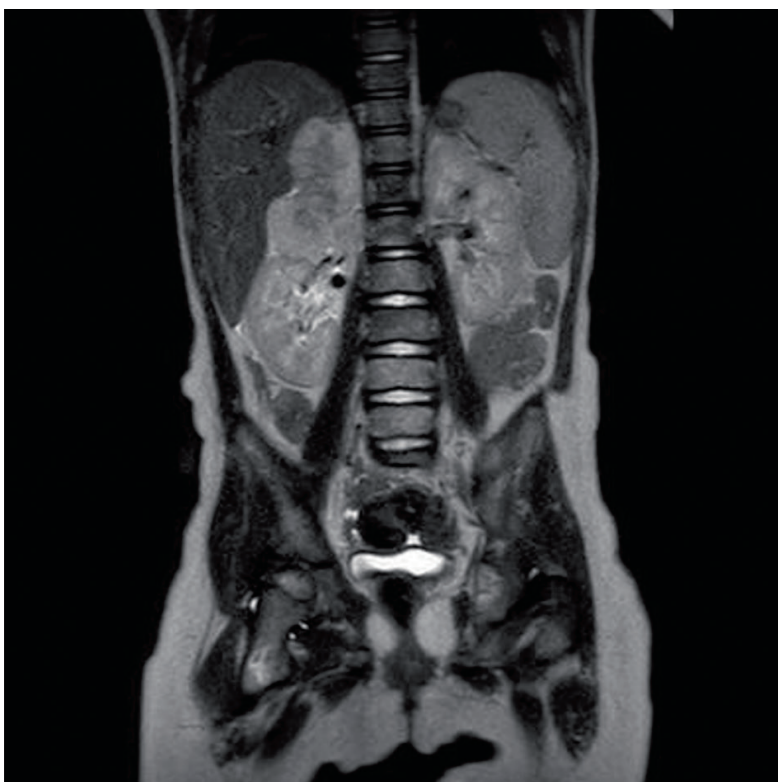
Täpsemaks tuumormassi visualiseerimiseks ning ravi planeerimiseks on vajalikud KT- ja MRT-uuring, millega määratakse kasvaja suurus, selle regionaalne ulatus, pildiagnostilised riskitegurid (1, 11, 22). Nimetatud uuringutel visualiseerub ebaselgete joontega heterogeenne tahke mass. Haigus võib haarata mitut anatoomilist piirkonda. Lisaks tuumorist haaratud piirkonnale peaks pildile kindlasti jääma rindkere, kõhuõõs ja vaagen, et leida võimalikke metastaase ja piiritleda lümfisõlmede haaratus. KT-uuring võib olla vajalik operatsiooni ja kiiritusravi planeerimiseks (22).

Lastel eelistatakse võimaluse korral ioniseeriva kiirguseta MRT-uuringut (vt joonis 1), mis sobib ka seljaaju ja selle haaratuse hindamiseks (1, 11). Neuroblastoomile on iseloomulikum lähedalasuvate kudede kompressioon või nende nihkumine surve tagajärjel, kõrvalolevatesse kudedesse ta ei tungi. Näha võib olla kaltsifikatsioon, nekroosi ja veritsust (22).

¹²³I-metaidobensüülguanidiini-stsintigraafia

Neuroblastoomi puhul on põhiuuringuks ¹²³I-metaidobensüülguanidiini-stsintigraafia (MIBG), mida kasutatakse nii primaartuumori kui ka metastaaside lokaliseerimiseks ning haiguse staadiumi ja ravivastuse selgitamiseks. MIBG on 1970ndatel kasutatust leidnud radiomärgisega molekul, mis struktuurilt sarnaneb noradrenaliiniga. MIBGd kasutati algul neerupealise koe ja sellega seotud kasvajate visualiseerimiseks (11, 15).

Kuna 90%-l neuroblastoomidest on noradrenaliini transportijad, mõjub sarna-



Joonis 1. Magnetresonantstomograafiline uuring kõhust ja vaagnast, T2-kujutise lõik koronaartasapinnas. Pildil on 4aastasel poisil paremas neerupealises näha lisamassi. Patsiendil on diagnoositud neuroblastoom.

selt molekuli endaga ka MIBG nendele transportitajatele, visualiseerides kehas kohad, kus asub neuroblastoomi kude (11, 15). Uuring on eri andmete kohaselt peaaegu 100% spetsiifilisuse ning 90% tundlikkusega (6, 11, 15, 22). Oluline on märkida, et aine koguneb peale kasvajakoe ka süljenäärmetesse, nina limaskestas, südamesse, maksa, seedetrakti ja pruuni rasvkoesse, harvem piimanäärmetesse ja kopsudesse. Aine koguneb ka normaalsesse neerupealisesse (15).

Uuringut võib kombineerida radioisotoopdiagnoosiga (SPEKT ehk üksiku footoni emissiooni kompuutertomograafia), et parandada kasvajakolde ja metaboliidi ülesvõtu tõlgendamist (11, 15). MIBG kombineerimine radioisotoopuuringutega võimaldab paremini hinnata valepositiivsete kollete olemasolu ning aitab eristada kasvajakollet võimalikest MIBGd koguvatest healoomulistest haigusprotsessidest, näiteks pneumoonia, atelektaas, veresoonte malformatsioonid. Kahjuks jääb selle meetodiga visualiseerimata 10% neuroblastoomidest, millel puudub noradrenaliini transportitajate ekspressioon (6, 14, 15). Sellisel juhul kasutatakse F-fluorodeoksüglükoos-positron-kiirgustomograafiat (FDG-PET) (6, 11, 15).

Metastaaside mahu hindamiseks on välja töötatud erinevaid punktisüsteeme. Kõige sagedamini kasutatakse Curie ja SIOPENi (rahvusvahelise lasteonkoloogiaühingu Euroopa neuroblastoomigrupi) hindamise süsteeme (vt tabel 2) (1, 2).

Histoloogilised ja bioloogilised uuringud

Histoloogiliselt on tegemist väikese ümarakulise kasvajaga, rakkudele on iseloomulik suur hüperkroomne tuum, mida ümbritseb kitsas tsütoplasma kiht. Diagnoosi aitavad täpsustada immuunhistokeemilised uuringud (1). Madalama diferentseerumisastmega rakkude olemasolu on halvema prognoosi näitaja (11).

Lisaks histoloogilisele uuringule on diagnoosi täpsustamiseks vajalikud molekulaargeneetilised uuringud. Muutused geneetilises materjalis kirjeldavad haiguse olemust ja prognoosivad kulgu (8).

Üle 30 aasta tagasi avastatud MYCN geeni amplifikatsioon esineb ligikaudu 18–38%-l neuroblastoomiga haigetel ja see on praeguseni olulisim neuroblastoomi halva prognoosi näitaja (10, 13, 14, 16). MYCNi

Tabel 2. Curie ja SIOPENi (*The Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group*) metastaaside mahu hindamise süsteemid (2, 15)

Hinne	Curie skoor	SIOPENi skoor
	Skelett on jagatud 9 segmendiks, lisandub pehmeke segment. Maksimaalne skoor 30	Skelett on jagatud 12 segmendiks. Maksimaalne skoor 72
0	MIBG-l tuvastatavat haigust ei esine või pehmes koes MIBG-l tuvastatavat haigust ei esine	Ei esine MIBG-l tuvastatavat haigust
1	Üksik haiguskolle või üksik kolle pehmeke	Üksik haiguskolle
2	Kaks või enam haiguskollet, kus segmendist on haaratud alla 50% või kaks või enam kollet pehmeke	Kaks haiguskollet
3	Haaratud on enam kui 50% segmendist või enam kui 50% pehmest koest on haaratud rindkeres või kõhuõõnes	Kolm haiguskollet
4		Kolm või enam haiguskollet või difuusne haaratus, mis moodustab vähem kui 50% segmendist
5		Difuusne haaratus, mis moodustab rohkem kui 50%, kuid vähem kui 95% segmendist
6		Difuusne terve segmendi haaratus

MIBG – ¹²³I-metaidobensüülguanidiini-stsintigraafia

amplifikatsioon soodustab tuumori kasvu, häiritud on selle supressioon, soodustatud on angiogenees ning metastaaside teke. Muutuse esinemise korral on haigus sageli agressiivse ja kiirema kuluga (9, 10, 16). MYCNi amplifikatsiooni esinemise korral on kasvaja veel tavaliselt mõni järgnevatest tunnustest: patsiendi vanus üle 18 kuu, kõrge haigusstaadium, asukoht neerupealises ja väljaspool rindkeret, kõrge LDH (laktaadi dehüdrogenaasi) ja ferritiini tase veres, diploidsus, 1p deletsioon, vähene diferentseeritus, 17q insertioon ja MKI (mitoosi-karüoreksise indeks) suur väärtus (16).

Neuroblastoomi rakkudes esinevad sageli kromosomaalsed anomaaliad. Sagedamini esinevad 1p deletsioon ja 17q insertioon, harvem 11q deletsioon (3, 9). Segmentaarseid kõrvalekaldeid seostatakse halvema haigustulemusega (17).

ALK (anaplastilise lümfoomi kinaasi) mutatsioon esineb 80% perekondlikel ning 10% somaatilistel tuumoritel (10, 14). ALK mutatsiooni korral on haigus sagedamini

Tabel 3. Neuroblastoomi staadiumid rahvusvahelise süsteemi INRGSS järgi (6, 11)

Staadium	Kirjeldus
L1	Hästi piiritletud kasvaja, mis lokaliseerub ühte keha piirkonda, ei haara ümbritsevaid kudesid ega suuri veresooni. Piltidiagnostilisi riskitegureid ei esine
L2	Lokoregionaalne kasvaja ühe või enama piltidiagnostilise riskiteguriga
M	Kaugmetastaasid (v.a. MS-staadiumi haiged)
MS	Lapsed vanuses alla 18 elukuu, kellel on lokaalne primaarkasvaja ning naha, maksa ja/ või luuüdi metastaasid (luuüdihaaratus alla 10%)

multifokaalne ning esineb entsefalopaatia, millega võivad kaasneda söömishäired ja hingamisraskused ning närvisüsteemi arengu häired (17). ALK geeni vaigistades pidurdub tuumori kasv kõikides selle mutatsiooniga rakkudes, mistõttu on see mutatsioon potentsiaalne terapeutiline sihtmärk (14). ALK ja teisi mutatsioone on võimalik vajaduse korral sõeluurida haigete laste pereliikmetel (14, 17).

HAIGUSE STAADIUMID

Haiguse staadiumi hindamise aluseks on 2009. aastal kasutusele võetud neuroblastoomi staadiumite rahvusvaheline süsteem INRGSS (*International Neuroblastoma Risk Group Staging System*), mis põhineb piltidiagnostikal ja kliinilistel kriteeriumitel (vt tabel 3) (1, 6). INRGSS on operatsioonieelse staadiumi hindamise kuldstandard (5, 22).

INRGSSi kasutamise eelduseks on KT- või MRT-uuringul ilmestuvate piltidiagnostiliste riskitegurite ehk IDRFide (*Image-Defined Risk Factors*) hindamine. IDRFide alla kuuluvad näiteks levik teise kehapiirkonda, suurte veresoonte või trahhea ümbritsemine kasvajast, bronhide kompressioon, suurte närvijuurte haaratus, kasvaja tungimine seljaajukanalisse või ümbritsevatesse kudedesse (nt neerudesse, perikardi, maksa, diafragmasse või kõhunäärmesse). Riskitegurite hindamise eesmärk on prognoosida planeeritava operatsiooni edukust ning täpsustada haiguse staadiumit (5, 6, 11, 22).

RISKIRÜHMAD JA RAVI

Neuroblastoomi diagnoosiga patsiendid jaotatakse enamasti väikse, keskmise või suure riskiga rühma, kirjanduses on mainitud ka neljandat ehk ülisuure riskiga neuroblastoomi (10, 23). Eeltoodu alusel toimub patsiendikäsitluse ja ravi valik. Riskirühmadesse jaotatakse erinevate tunnuste alusel, kõige olulisemad on kliiniline staadium, vanus diagnoosimise ajal ja MYCN onkogeeni amplifikatsiooni olemasolu,

järgnevad kasvaja histoloogiline tüüp ja pahaloomulisuse aste, kromosomaalsete muutuse olemasolu ning DNA ploidsuse aste (3, 5, 6).

Väikse riskiga neuroblastoom

Ligikaudu pooled neuroblastoomiga patsientidest kuuluvad väikse või keskmise riski rühma (4). Väikse riskiga rühma kuuluvad enamasti L1- ja L2-staadiumi ning lisaks ka MS-staadiumi patsiendid (11). Väikse riskiga rühma kuuluvad üldiselt metastaatilise haigusega vastsündinud ja patsiendid, kellel puudub MYCN amplifikatsioon (4).

Väikse riskiga patsientide puhul on ravi lihtsam (vt joonis 2). Staadiumi L1 ja L2 ning soodsate bioloogiliste tunnustega tuumorite puhul on võimalik ainuüksi kirurgilist ravi rakendades saavutada suurepärase elulemus (4, 5, 8, 11). Vaja on kasvaja täielikult eemaldada, keemia- ja kiiritusravi ei pruugi patsient vajada (4, 24).

Vähem kui 6 kuu vanuste asümptomaatiliste laste puhul, kellel on alla 16 milliliitri mahuga neerupealise-kasvaja, on põhjendatud jälgimine ilma ravisekkumiseta. Sellistel patsientidel taandub haigus sageli spontaanselt ja kirurgiline tegevus ei ole võimalike tüsistuste tõttu näidustatud (5, 11). Uuringutes on välja toodud, et 81% alla 6 kuu vanustest neerupealise kasvajaga patsientidest paranes sekkumiseta (4). Patsienti tuleks jälgida kuni 12 kuud ning seejärel hinnata, kas ta vajab täiendavat ravi (4).

Keemiaravi on näidustatud patsientidele, kellel on sümptomaatiline eluohtlik või elundeid kahjustav lokaalne neuroblastoom (5, 11).

Keskmise riskiga neuroblastoom

Keskmissesse riskirühma kuuluvad enamasti ilma MYCN amplifikatsioonita L2-staadiumi haiged, kellel on ebasoodne histoloogiline või geneetiline profiil (diferentseerimata kasvaja või 11q aberratsiooniga), alla 18 kuu

vanused M-staadiumi haiged ning ebasoodsate bioloogiliste näitajatega MS-haiged (11). Keskmise riskiga patsientide ravikompleksi kuulub polükeemiaravi ja kasvaja kirurgiline resektsioon (vt joonis 2) (4). Patsientidele, kellel ei ole võimalik kasvajat kirurgiliselt eemaldada, on näidustatud keemiaravi eesmärgiga pidurdada kasvaja kasvu, ennetada eluohtlike seisundite kujunemist ning parandada kirurgilise ravi võimalusi (25). Keemiaravile järgneb tavaliselt kasvaja kirurgiline eemaldamine võimalikult maksimaalses ulatuses (11, 25).

Suure riskiga neuroblastoom

Ligikaudu pooled neuroblastoomiga patsientidest kuuluvad suure riskiga rühma (4). Siia kuuluvad M-staadiumi patsiendid, kes on diagnoosi saamise ajal vanemad kui 18 kuud, ja need, kellel on MYCN amplifikatsiooniga kasvaja, sõltumata patsiendi vanusest ja haigusstaadiumist (11, 26).

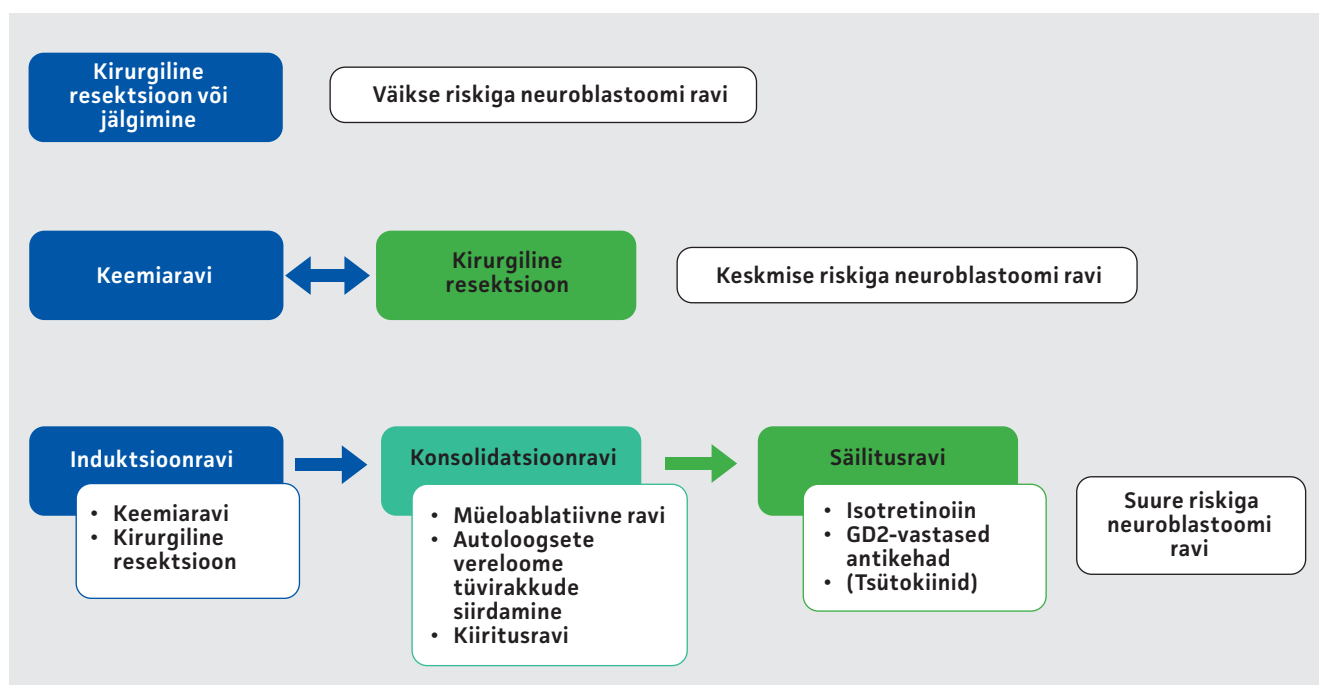
Suure riskiga neuroblastoomiga patsientide ravi peetakse üheks suuremaks väljakutseks lasteonkoloogia valdkonnas ning haiguse prognoos on sõltumata intensiivsest ja keerulisest ravist lapsea vähkide hulgas üks raskemaid (4, 9, 25). Siiski tuleb rõhutada, et 1970. aastatel oli neuroblastoomi elulemus vaid 10%, aastatel 1990–1994 oli selleks 29%, kuid tänapäeval on suure riskiga

neuroblastoomi pikaajaline elulemus tõusnud tänu intensiivsele ravile juba kuni 50%-ni (4, 9, 11). Paraku esineb pärast ravivastust sageli haiguse taasteke või progressioon, kõige sagedamini kahe esimese aasta jooksul alates diagnoosi kinnitamisest (26). Suure riskiga patsientide rühmas, kellel esineb retsidiiv, on pikaajaline elulemus alla 10% (13).

Tänapäeval koosneb suure riskiga haigete ravi kolmest põhietapist: induktsioon-, konsolidatsioon- ja säilitusravi (4). Ravis kasutatakse keemiaravi, kirurgilist ravi, kiiritusravi, müeloablatsiooni ja autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamist, immuunravi koos GD2-vastaste antikehade ja isotretinoiiniga. Elulemuse parandamiseks lisatakse raviskeemi ka granuloetsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleeriv glükoproteiin GM-CSF ja interleukiin-2 (vt joonis 2) (7, 27). Ravi pikkus on ligikaudu 18 kuud (7).

Induktsioonravi

Induktsioonravi koosneb keemiaravi tsüklistest, mille eesmärk on vähendada tuumori ja metastaaside mahtu, et võimaldada maksimaalset tuumori resektsiooni ja vähendada komplikatsioone (7, 11, 24). Kirurgiline tegevus võib algul olla komplitseeritud, sest sageli ümbritseb kasvaja suuri veresoone (nt



Joonis 2. Väikse, keskmise ja suure riskiga neuroblastoomi ravi. Kohandatud kirjandusallika 11 järgi.

aort ja neeruarterid) või tungib närvikanalitesse (11). Induktsioonravi efektiivsus on ka omaette prognoosi näitaja. Enamik suure riskiga neuroblastoomihaigetest saavutab remissiooni pärast induktsioonravi, kuid ilma jätkuva ravita on retsidiivi tõenäosus väga suur (4). Patsientidel, kellel esineb juba induktsiooni ajal mõningane ravivastus, on oluliselt parem sündmustevaba elulemus (11). Ligikaudu 20%-le patsientidest ravi ei mõju ja nende haigus võib ravi ajal pigem süveneda, selliste patsientide grupis on elulemus alla 20% (4). Ravivastus on üldiselt parem väikestel lastel (4).

Induktsioonravi sisaldab järgmistesse klassidesse kuuluvaid ravimeid: antratsükliinid, topoisomeraas II inhibiitorid, plaatina- ja alküleerivad preparaadid (4, 11). Eestis kasutusel oleva raviprotokolli järgi koosneb induktsioonravi kokku 8 ravitsüklist, iga tsükli vahe on 10 päeva (4, 7, 28). Tsükleid on 3 tüüpi: A-tsükkel (ravimid karboplatiin, etoposiid, vinkristiin), B-tsükkel (ravimid tsisplatiin, vinkristiin) ja C-tsükkel (ravimid etoposiid, tsüklofosfamiid, vinkristiin) (28).

Induktsioonravile järgneb kirurgiline ravi, mille eesmärk on kasvaja võimalikult täielik eemaldamine (4, 7, 11, 25, 28). Kirurgilisele ravile eelnev keemiaravi suurendab tuumori täieliku eemaldamise tõenäosust. Tuumori maksimaalset resektsiooni ei tohi teha elulemuse arvelt (7, 11). Üldiselt on soovituslik eemaldada tuumorist üle 90%, säilitades ümbritsevad elundid ja olulised neurovaskulaarsed struktuurid (5).

Lisaks kasvaja resektsioonile peaks kirurgiliselt eemaldama ka kasvajast haaratud lümfisõlmed (25, 28). Ekstraspinaalne tuumorimass tuleks eemaldada, ka juhtudel, kui tuumori intraspinaalset osa eemaldada ei õnnestu (28).

Konsolidatsioonravi

Induktsioonravile järgneva konsolidatsioonravi eesmärk on vähendada neuroblastoomi retsidiivide tekke võimalust, mõjutades eelnevale ravile mitte allunud kasvajakarke. Ravi jagatakse kaheks: suures doosis müeloablatiivne keemiaravi koos autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamisega (ASCT) ja kiiritusravi (4, 7).

Uuringud näitavad, et ASCT ja müeloablatiivse ravi kombinatsioon parandab patsientide elulemust (4). Tüvirakud kogutakse peale viimast induktsioonravi tsükli või stabiilses seisundis enne või pärast operat-

siooni, et valmistada need ette ASCTks. Tüvirakud kogutakse tavaliselt perifeerisest verest (7, 28). Konsolidatsiooniravis kasutatakse SIOPENi kohaselt busulfaani ja melfalaani (Bu-Mel) (4, 7, 28).

Kiiritusravi tehakse tavaliselt pärast seda, kui patsient on taastunud ASCTst ning sellega on võimalik saavutada parem lokaalne kontroll (7). Kiiritusravi on enamasti näidustatud primaartuumori piirkonnale, metastaase ei pea kiiritama. Proovitud on ka moduleeritud intensiivsusega kiiritusravi ja prootonkiiritusravi. Viimasega on võimalik vähendada ümbritseva pehmekoe kiirgusdoosi ning seega kõrvaltoimeid, praegu on uuringud prootonkiiritusravi efektiivsuse ja ohutuse kohta pooleli (4).

Säilitusravi

Säilitusravi eesmärk on lõplikult hävitada eelneva ravi foonil veel organismi jäänud kasvajakarad ehk residuaalhaigus (7, 24). Paljudel patsientidel suudetakse eelneva raviga saavutada kliiniline remissioon, kuid on teada, et ilma säilitusravita on lõplik saavutatav raviefekt oluliselt halvem kui säilitusraviga (4). Säilitusravi tehakse nendele patsientidele, kes on eelnevale ravile hästi allunud (24).

Säilitusraviks kasutatakse isotretinoiini, immuunravi koos GD2-vastaste monokloonsete antikehadega ja mõnedes raviprotokollides tsütokiini (7, 11). Isotretinoiin soodustab neuroblastoomi rakkude diferentseerumist küpsemateks rakkudeks, vähendab retsidiivi ohtu ja parandab sündmustevaba elulemust (4, 7, 24).

Anti-GD2 on kasvajaga seostatud digangliosiid GD2 vastane antikeha. GD2 on rakumembraanil esinev antigeen, mida ekspresseeritakse neuroblastoomi rakkude pinnal (4, 24). GD2-vastase kimäärse monokloonse antikeha ch14.18 (dinutuksimab) lisamine isotretinoiinile neuroblastoomi säilitusravis vähendab oluliselt nii komplikatsioone kui ka pikendab elulemust (4).

PROGNOOS

Prognoos sõltub peamiselt haiguse staadiumist, patsiendi vanusest haiguse diagnoosimisel, kasvajakarade diferentseerumise astmest, MYCN amplifikatsiooni ja metastaaside olemasolust ning asukohast (5, 9). Riskipõhine patsientikäsitlus ja kompleksne agressiivne ravi suure riskiga

rühma kuuluvatel lastel on viimaste aastakümnete jooksul oluliselt parandanud elulemust (3). Tänu INRGSSi klassifikatsioonile on elulemuse prognoosimine muutunud oluliselt täpsemaks (22). Väikse riskiga patsientidel on 5 aasta elulemus 75–85%, keskmise riskiga patsientidel 50–75% ning suure riskiga patsientidel alla 50% (5, 24).

Alla 18 kuu vanustel patsientidel on kolme aasta üldine elulemus ja sündmustevaba elulemus oluliselt parem kui üle 18 kuu vanustel (16). Neuroblastoomi esinemine noorukite või täiskasvanute seas on väga harv ja nende haigus käitub teistmoodi (5).

Patsiendid, kelle neuroblastoomi rakkudes leitakse terve kromosoomi koopiaarvu muutused, on parema elulemusega kui patsiendid segmentaalsete kromosomaalsete muutustega neuroblastoomi rakkudes, mispuhul on ka retsidiivi oht suur (8). MYCN onkogeeni ja 1p ning 11q deletsiooni seotatakse halva prognoosiga (6).

Kokkuvõtvalt seostatakse halvema prognoosiga järgmisi tegureid: vanus üle 18 kuu, MYCN amplifikatsioon, 1p deletsioon, 17q insertioon, 11q deletsioon, heterosügootsuse kadu (LOH), diploidsus, TrkB/BDNF (tropomüosiinretseptori kinaas B / tserebraalne neurotroofne faktor) ekspressioon, LDH ja ferritiini kõrge tase. Eriti agressiivsele kasvajale on omane just MYCN amplifikatsioon, 1p deletsioon, 17q insertioon, diploidsus, TrkB/BDNF ekspressioon ja LDH kõrge tase (16).

KOKKUVÕTE

Neuroblastoom on haruldane ja keeruline haigus, mille kulg ulatub spontaanselt regressioonist imikutel agressiivse ja ravile halvasti alluva seisundini vanematel lastel. Haiguse kliiniline pilt varieerub oluliselt sõltuvalt kasvaja paiknemisest ja levikust organismis ning võib olla haigussümptomiteta või kulgeda hulgielundihaaratuse ja ebatavaliste kaebustega.

Diagnoosimise eesmärk on teha võimalikult täpselt kindlaks haiguse staadium ja risk, et tagada igale riskirühmale maksimaalse teadaoleva ohutuse ja efektiivsusega ravi. Suure riskiga neuroblastoomi ravi on üks suuremaid väljakutseid tänapäeva lasteonkoloogias. Selliste neuroblastoomide korral rakendatakse agressiivset keemiaravi, kirurgilist ravi, kiiritusravi, müeloablatiivset ravi vereloome tüvirakkude siirdamisega, immuunravi ja isotretinoiini.

Kuigi tegemist on raske prognoosiga haigusega, on patsientide elulemus viimastel aastakümnetel oluliselt paranenud ning ravimeetodite täiustamine ja uute meetodite avastamine võimaldab seda loodetavasti teha ka tulevikus.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Neuroblastoma

Elis Maria Avvo¹

Supervisor: Lenne-Triin Kõrgvee²

Neuroblastoma is a rare but complex disease the course of which spans from spontaneous regression in infants to an exhausting and aggressive disease in older children. The clinical expression varies greatly depending on the tumour's characteristics and location. Some patients present with an asymptomatic disease, others struggle with unusual symptoms and vital organ complications.

The aim of diagnostics is precise stage and risk management to ensure that patients in each risk group receive the safest and most effective treatment available. Treatment of high-risk patients remains one of the greatest challenges in paediatric oncology, consisting of aggressive chemotherapy, surgery, radiotherapy, myeloablative stem cell transplantation, immunotherapy and isotretinoin.

Although neuroblastoma is a severe disease with a grave prognosis, the survival of these patients has greatly increased and hopefully will continue to do so as new treatment options will be found and methods improved.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Swift CC, Eklund MJ, Kravaka JM, Alazraki AL. Updates in diagnosis, management, and treatment of neuroblastoma. *Radiographics* 2018;38:566–80.
- Pfluger T, Piccardo A. Neuroblastoma: MIBG Imaging and New Tracers. *Semin Nucl Med* 2017;47:143–57.
- Tsubota S, Kadomatsu K. Origin and initiation mechanisms of neuroblastoma. *Cell Tissue Res* 2018;372:211–21.
- 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;17:369–86.
- Newman EA, Abdessalam S, Aldrink JH, et al. Update on neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2019;54:383–9.
- Chen AM, Trout AT, Towbin AJ. A review of neuroblastoma image-defined risk factors on magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol* 2018;48:1337–47.
- Smith V, Foster J. High-risk neuroblastoma treatment review. *Children* 2018;5:114.

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia, ² Haematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Elis Maria Avvo elisavvo@gmail.com

Keywords: neuroblastoma, chemotherapy, stem cell transplant

8. Nakagawara A, Li Y, Izumi H, Muramori K, Inada H, Nishi M. Neuroblastoma. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48:214–41.
9. Luksch R, Castellani MR, Collini P, et al. Neuroblastoma (Peripheral neuroblastic tumours). *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;107:163–81.
10. Huang M, Weiss WA. Neuroblastoma and MYCN. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a014415.
11. Tolbert VP, Matthay KK. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res* 2018;372:195–209.
12. Brodeur GM. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res* 2018;372:277–86.
13. Tomolonis JA, Agarwal S, Shohet JM. Neuroblastoma pathogenesis: deregulation of embryonic neural crest development. *Cell Tissue Res* 2018;372:245–62.
14. Tolbert VP, Coggins GE, Maris JM, Maris JM. Genetic susceptibility to neuroblastoma. *Curr Opin Genet Dev* 2017;42:81–90.
15. Sharp SE, Trout AT, Weiss BD, Gelfand MJ. MIBG in neuroblastoma diagnostic imaging and therapy. *Radiographics* 2016;36:258–78.
16. Aygun N. Biological and genetic features of neuroblastoma and their clinical importance. *Curr Pediatr Rev* 2018;14:73–90.
17. Ritenour LE, Randall MP, Bosse KR, Diskin SJ. Genetic susceptibility to neuroblastoma: current knowledge and future directions. *Cell Tissue Res* 2018;372:287–307.
18. Kraal K, Blom T, van Noesel M, Kremer L, et al. Treatment and outcome of neuroblastoma with intraspinal extension: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:22–4.
19. Golden CB, Feusner JH. Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis. 2002;49:1369–92.
20. Graef S, Irwin MS, Wan MJ. Incidence and prognostic role of the ocular manifestations of neuroblastoma in children. *Am J Ophthalmol* 2020;213:145–52.
21. Lucky AW, McGuire J, Komp DM. Case reports Infantile neuroblastoma presenting with cutaneous blanching nodules. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:389–91.
22. Lanza C, Galeazzi V, Carboni N, et al. Neuroblastoma image-defined risk factors in adrenal neuroblastoma: Role of radiologist. *Gland Surg* 2019;8:S168–77.
23. Morgenstern DA, Bagatell R, Cohn SL, et al. The challenge of defining “ultra-high-risk” neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66:e27556.
24. Pastor ER, Mousa SA. Current management of neuroblastoma and future direction. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;138:38–43.
25. Luo YB, Cui XC, Yang L, Zhang D, Wang JX. Advances in the surgical treatment of neuroblastoma. *Chin Med J* 2018;131:2332–7.
26. Herd F, Basta NO, McNally RJ, Tweddle DA. A systematic review of re-induction chemotherapy for children with relapsed high-risk neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2019;111:50–8.
27. Esposito MR, Aveic S, Seydel A, Tonini GP. Neuroblastoma treatment in the post-genomic era. *J Biomed Sci* 2017;24:1–16.
28. Valteau-couanet D, Pearson A. Siop Europe Neuroblastoma (Siopen) Executive Committee Paediatric Oncology National Co-Ordinators. 2014;2.

Asümptomaatiline COVID

Kui paljudel inimestel pole pärast SARS-CoV-2-ga nakatumist mingeid sümptomeid ja mis on nende isikute roll COVID-19 levitamisel? Need on olnud pandeemia algusest peale olulised küsimused.

Nature võtab teadmise kokku (1). Ühes varajases uuringus kruiisilaeval viibinute seas leiti, et asümptomaatiliste nakkuste määr võib ulatuda 81%-ni (2). Oktoobris avaldatud metanalüüsis, mis hõlmas 13 uuringut kokku 21 708 inimesega, leiti asümptomaatiliste nakkuste sageduseks 17% (3). Asümptomaatiliseks klassifitseeriti inimesed, kellel kogu jälgimisperioodi jooksul ei ilmnenu ühtegi peamist

COVID-19 sümptomit, ja analüüsi kaasati vaid uuringud, milles osalejaid oli jälgitud vähemalt seitse päeva pärast COVIDi diagnoosi, s.t polnud tegu presümptomaatiliste patsientidega. Samas uuringus leiti, et nakkuse levitamise suhteline risk oli asümptomaatiliste isikute puhul 42% väiksem kui sümptomaatilistel.

Cevik kaasautoritega avaldas süsteemse ülevaate ja metaanalüüsi 79 uuringust SARS-CoV-2 koormusdünaamika ja ülekanduvuse kohta (4). Mõned uuringud näitasid, et sümptomiteta inimestel oli algne viiruskoormus ninaneelu proovis sama suur kui sümptomitega patsientidel, kuid asümptomaatilised inimesed näisid viirusest kiiremini pahas-

tuvat ja olid seeläbi nakkusohtlikud lühemat aega. Vaatamata sellele peavad asümptomaatilised inimesed jätkama viiruse levikut vähendavate meetmete – sotsiaalse distantseerumise, käte hügieeni ja maski kandmise – kasutamist.

LÜHIDALT

REFEREERITUD

1. Nogrady B. What the data say about asymptomatic COVID infections. *Nature* 2020;587:534–5.
2. Ing AJ, Cocks C, Green JP. COVID-19: in the footsteps of Ernest Shackleton. *Thorax* 2020;75. <https://thorax.bmj.com/content/75/8/693.full>.
3. Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws M-L, Glasziou P. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis. 2020, <https://doi.org/10.3138/jammi-2020-0030>.
4. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding and infectiousness: a living systematic review and meta-analysis. 2020, <https://doi.org/10.2139/ssrn.3677918>.