

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:

www.medicisciences.com



Etiopathogenesis, symptoms, diagnosis and treatment of neuroblastoma

Irvinas Muliolis¹, Emilė Tilindytė¹, Rūta Samaitienė^{1,2}

¹ *Vilnius University Faculty of Medicine*

² *Children's Hospital, affiliate of Vilnius University Hospital Santaros clinics*

Abstract

Neuroblastoma characterizes a spectrum of neoplastic diseases of neural crest-derived sympathoadrenal cells and manifests mostly in early childhood. Although neuroblastoma is classified as a very rare pathology, it is the most common malignancy in children under one year of age. The aim of this article is to review and describe the etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of neuroblastoma. The literature search was accomplished by using the PubMed database. The exact etiopathogenesis of neuroblastoma is not known, but is thought to be the result of a defect in the differentiation of neural crest stem cells. Over the past decade, more and more information about the interaction and influence of oncogenetic and transcriptional factors on tumor initiation has been available, most notably mutations in the MYCN, PHOX2B, and ALK genes, cytogenetic factors such as gain of chromosomes 2p; 17q gain; 1p loss of heterozygosity; 11q loss. Despite the rising number of major identifying factors influencing neuroblastoma formation, there is not a single one of them that is present in all cases of neuroblastoma, so a multifactorial etiology is considered, thus explaining the heterogeneous expression of the disease. The tumor can develop anywhere in the sympathetic nervous system and the most often clinical presentation is abdominal or back pain, sweating, constipation and diarrhea. The prognosis of the disease depends on the degree of tumor differentiation, but there is also a chance of spontaneous regression. Radiologic imaging plays an important role in diagnosis of neuroblastoma and is used to determine both the localization of the tumour and prognosis, however the diagnosis is confirmed by histological examination of the tumor biopsy. Treatment of neuroblastoma is complicated by unequal response to treatment, it is prescribed depending on the risk group of the tumor. A choice to observe can be made for infants because of the possibility of spontaneous regression. In the case of low-risk disease, surgery is the standard treatment. In the case of moderate-risk diseases, treatment of choice is chemotherapy, combined with surgical treatment if necessary, and in the case of high-risk disease, both chemotherapy and surgery are used in combination with radiotherapy.

Keywords: Neuroblastoma, etiopathogenesis, diagnosis, treatment.

Neuroblastomos etiopatogenezė, klinika, diagnostika ir gydymas

Irvinas Muliolis¹, Emilė Tilindytė¹, Rūta Samaitienė^{1,2}

¹ *Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*

² *Vaikų ligoninė, viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas*

Santrauka

Neuroblastoma apibūdina nervinės kilmės simpatoadrenalinių ląstelių neoplazminių ligų spektrą ir dažniausiai pasireiškia ankstyvoje vaikystėje. Nors neuroblastoma priskiriama labai retoms patologijoms, tai dažniausias piktybinis susirgimas vaikams iki vienerių metų amžiaus. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti ir aprašyti neuroblastomos etiopatogenezę, klinikinę išraišką, diagnostiką bei gydymą. Straipsnių paieška atlikta naudojantis PubMed duomenų baze. Tiksliai neuroblastomos etiopatogenezė nėra žinoma, tačiau manoma, kad ligą sukelia sutrikusi nervinės kilmės kamieninių ląstelių diferenciacija. Per pastarąjį dešimtmetį vis daugiau publikuojama duomenų apie onkogenetinių ir transkripcinių veiksnių sąveiką bei įtaką tumorogenezės inicijavime, iš jų daugiausiai žinoma apie MYCN, PHOX2B ir ALK genų mutacijas, chromosomų 1p ir 11q praradimu, 17q prieaugį. Nepaisant didėjančio identifikuojamų faktorių, turinčių įtakos neuroblastomos formavimėsi, skaičiaus, nei vienas jų nėra būdingas visiems neuroblastomos atvejams, todėl svarstoma daugiaveiksnė etiologija ir tuo paaiškinama heterogeninė ligos išraiška. Navikas gali vystytis bet kurioje simpatinės nervų sistemos dalyje ir dažniausiai pasireiškia pilvo, nugaros skausmais, prakaitavimu, obstipacija ir viduriavimu. Ligos prognozė priklauso nuo naviko diferenciacijos laipsnio, tačiau taip pat pasižymi spontanine regresija. Diagnozuojant neuroblastomą svarbūs vaizdiniai tyrimai naviko lokalizacijai ir ligos stadijai įvertinti, tačiau diagnozė patvirtinama naviko biopsato histologiniu ištyrimu. Neuroblastomos gydymą apsunkina nevienodas atsakas į gydymą, jis skiriamas skirtingai priklausomai nuo naviko rizikos grupės, naujagimiams gali būti parenkama stebėjimo taktika, tikintis spontaninės regresijos. Žemos rizikos grupės navikai standartiškai šalinami chirurginiu būdu, vidutinės rizikos ligos atveju skiriama chemoterapija, pagal poreikį derinant kartu su chirurginiu gydymu, o didelės rizikos liga gydoma abiem minėtais būdais kartu pridėdant radioterapiją.

Raktažodžiai: neuroblastoma, etiopatogenezė, diagnostika, gydymas.

Įvadas

Neuroblastoma - tai terminas, apibrėžiantis simpatinių ganglinių ląstelių kilmės neoplazminių ligų grupę, kuriai priklauso neuroblastomos, ganglioneuroblastomos ir ganglioneuromos [1]. Tai neuroendokrininiai tumorai, pasižymintys gebėjimu sekretuoti katecholaminus ir išskirtine ligos eiga, kuriai būdingas metastazių buvimas diagnozės metu bei tendencija, kad bus spontainė naviko regresija kūdikystėje [2]. Ši liga beveik išimtinai pasireiškia pediatriinėje populiacijoje ir užima trečią vietą pagal vaikų navikinių ligų dažnį [3]. Neuroblastoma yra dažniausia piktybinė liga tarp vaikų iki vienerių metų amžiaus [2] ir dažniausias vaikų ekstrakranijinis navikas [4]. Sergamumo skirtumas tarp lyčių nežymus - berniukai serga taip pat dažnai arba šiek tiek dažniau, nei mergaitės. Sergamumo skirtumai tarp etninių grupių išlieka neaiškūs - nors JAV liga dažniau diagnozuojama šviesiaodžiams kūdikiams, manoma, kad tai yra didesnės medicininės priežiūros dalies, tenkančios šviesiaodžių populiacijai, pasekmė [5]. Apie neuroblastomos paplitimą Lietuvoje šiuo metu duomenų neturime. Nors apskritai neuroblastoma yra labai reta patologija, kurios dažnis vidutiniškai yra 10,2 atvejo milijonui vaikų iki 15 metų amžiaus [4], anksti metastazavusios ligos prognozė prasta [1], todėl ankstyva diagnozė ir įrodymais pagrįsta bei teisingai parinkta terapija yra esminiai faktoriai, siekiant pagerinti pacientų išgyvenamumą.

Etiopatogenezę

Tikslī neuroblastomos (toliau - NB) etiologija ir vystymosi mechanizmai šiuo metu dar nėra žinomi. Neuroblastoma vystosi iš nervinės keteros pirmtakų, kurių diferenciacija yra užblokuota arba defektyvi dėl transformacijos, įvykusios genetinių ar epigenetinių veiksnių poveikyje [5]. NB formuojasi periferinėje simpatinėje nervų sistemoje (toliau - SNS) - antinksčių šerdyje ir SNS paraspinaliniuose ganglijuose [6]. SNS vystosi iš nervinės keteros kamieninių ląstelių, todėl siekiant suprasti NB patogenezę, tikslinga nagrinėti nervinės keteros embriogenezę. Nors nervinės keteros ląstelės - pirmtakai (angl. *precursors*) yra indukuojamos dar gastruliacijos metu ties riba tarp nervinės ir ne nervinės ektodermos, jos tampa specifine ląstelių

populiacija tik po neuruliacijos [7]. Įvykus nervinio vamzdelio užsivėrimui, vykstant epitelinei - mezenchiminei tranzicijai, nervinės keteros ląstelės atsiskiria nuo dorzalinio CNS, suformuodamos migruojančių mezenchiminių ląstelių tipą [7]. Nervinės keteros ląstelės intensyviai migruoja į įvairias embriono dalis, kad diferencijuotųsi į daugybę skirtingų ląstelių tipų. Šie ląstelių tipai yra: (1) jutiminės, simpatinės ir parasimpatinės nervų sistemos neuronai ir glijos ląstelės, (2) epinefriną gaminančios (šerdinės) antinksčių ląstelės, (3) pigmento turinčios epidermio ląstelės ir (4) daugelis galvos kaulinio ir jungiamojo audinio komponentų [8]. Įdomu tai, kad NB vystosi tik iš simpatoadrenalinės eilės kamieninių ląstelių, bet niekada ne iš kitų rūšių nervinės keteros kilmės ląstelių. Todėl peršasi mintis, kad onkogeniniai įvykiai, lemiantys NB galimai įvyksta po to, kai migruojančios ląstelės gauna signalą diferencijuotis į simpatinius neuronus [9]. Nors tumorogenezę indukuojantys veiksniai šiuo metu nėra aiškiai apibrėžti, vis išsamiau tiriama nervinės keteros ląstelių vystymosi genetinė ir transkripcinė reguliacija. Daugėja įrodymų, kad simpatinės eilės ląstelių likimo reguliavime dalyvauja daugybė transkripcijos faktorių ir/arba molekulių, esančių transkripciniame komplekse ir minėtais regulatoriais galėtų būti Mycn, Phox2, Mash1, Id2, dHAND ir HIF. [9]. NB dažniausiai sporadinė, labai retai (apie 1-2% atvejų) paveldima autosominiu dominantiniu būdu, dažniausiai dėl *PHOX2B*, *ALK*, *KIF1Bβ* mutacijų lytinėse ląstelėse [10, 11].

Vaikai, sergantys sporadine, arba šeimine NB kartu su įgimtu centrinės hipoventiliacijos sindromu, Hirschsprungo liga arba abu, turi *PHOX2B* (angl. *paired-like homeobox*) geno funkcijos praradimo mutacijas [12]. *PHOX2B* genas laikomas esminiu normalios autonominės nervų sistemos vystymosi reguliatoriumi, tačiau jo mutacijos nevisada randamos NB pacientams, tai nurodo esant lokuso heterogeniškumą paveldimam polinkiui į NB, todėl siūloma NB inicijavimo mechanizmą laikyti esant oligogeninį [13]. *PHOX2B* mutacijos aptinkamos maždaug 10% paveldimos NB atvejų [10]. *PHOX2*, kartu su *Mash1* gali tiesiogiai ar netiesiogiai priklausyti nuo Notch ir BMP signalizavimo kelio [9]. BMP signalizavimas reikalingas genų, dalyvaujančių augimo ir diferenciacijos procesuose, transkripcijai, taigi ankstyva ir nuosekli BMP išraiška yra būtina nervinės keteros indukcijai [14]. Neuroblastomos

atveju, BMP siejamas su naviko diferenciacija, BMP signalų slopinimo pasekoje ląstelės netenka multipotentiškumo ir priešingai - tyrimuose taikant BMP terapiją, NB ląstelės pradeda diferencijuotis į nervines ląsteles [14]. Įrodyta, kad paveldimos onkogeno anaplastinės limfomos kinazės (*ALK*) mutacijos yra daugumos (75%) paveldimų NB atvejų priežastis, sporadinės NB atveju 8% atvejų sudaro *ALK* geno somatinės mutacijos [10]. *ALK* yra tirozino kinazės transmembraninis receptorius, kuris ekspresuojamas išskirtinai besivystant nervų sistemai, manoma, kad dalyvauja neuronų diferenciacijos reguliavime [15]. *ALK* onkogeninė aktyvacija vyksta mutavus kinazės domeniui [16]. *KIF1Bβ* - tumorą supresuojantis genas, galimai įtraukiamas į nervinės kėtos navikų vystymosi procesą, šio geno mutacijos aptiktos NB sergančių pacientų lytinėse ląstelėse [17].

Sporadinės neuroblastomos atveju, veiksnus, veikiančius imlumą neuroblastomai bei neuroblastomos fenotipą, identifikavo genomines apimties asociacijų tyrimai (angl. *genome-wide association studies* - GWAS) ir išskyrė šiuos vieno nukleotido polimorfizmus: *BARD1*, *LMO1*, *LIN28B*, *KIF15*, *CASC15*, *NBAT1* ir kitus [11].

Citogenetiniams veiksniams priskiriami visos chromosomos ir chromosomos segmentų pakitimai. NB navikams būdinga hiperdiploidija [9]. Dažniausi segmentiniai chromosomų pokyčiai: chromosomų 2p, kur lokalizuotas *MYCN* onkogenas, priaugis, 17q priaugis, 1p heterozigotiškumo praradimas ir 11q praradimas [11]. *MYCN* - tai onkogenas, atliekantis svarbų vaidmenį neuroblastomos onkogenezeje ir apibrėžiantis agresyvių navikų pogrupį. *MYCN* amplifikacija nustatoma maždaug 20% NB atvejų, aukšta *MYCN* koncentracija būdinga prastai diferencijuotų agresyvių NB pogrupyje ir lemia ypač blogą prognozę [5]. Tačiau daugelyje didelės rizikos atvejų *MYCN* ekspresija yra minimali, tai rodo esant papildomus naviko atsiradimo mechanizmus [5]. Genetinės medžiagos priaugis iš chromosomos peties 17q yra dažniausia citogenetinė anomalija neuroblastomos ląstelėse, kuriai būdinga asociacija su 1p delecija ir N-myc amplifikacija ir lemia prastesnes ligos išėtis, mažesnę 5 metų išgyvenamumą ir todėl yra svarbus prognostinis faktorius [18]. Neseniai įrodyta, kad 6p22 chromosomos srityje atsiradę pokyčiai taip pat lemia sporadinės neuroblastomos vystymąsi [19].

Visų kitų įmanomų veiksnių, galimai susijusių su NB patogeneze, tokių kaip TERT, ATRX, HACE1 ir kt. [10, 11], aptarimui reikalinga atskira literatūros apžvalga ir šioje apžvalgoje tai nebus plačiau aprašoma. Tačiau būtent tai, kad nėra vieno, visoms NB būdingo etiologinio faktoriaus ir tai, kad daugėja naujai aprašomų NB patogenezeje dalyvaujančių genų, baltymų ir molekulių, skatina apsvarstyti NB oligogeniškumą ir paaiškina ligos heterogenišką išraišką, panašių navikų skirtingą atsaką į gydymą, skirtingą ligos prognozę ir spontaninę regresiją. Neuroblastomos atveju spontaninė regresija pasitaiko dažniausiai iš visų onkologinių susirgimų ir pasireiškia kūdikystėje, tačiau priežastis išlieka nežinoma [20]. Šiuo metu tiriamas ilgųjų nekoduojančių RNR vaidmuo spontaninės regresijos procese, taip pat keliami hipotezė, kad spontaninę regresiją sukelia imuniniai mechanizmai [20, 21].

Tarptautinė neuroblastomos patologinė klasifikacija (*INPC - Shimada sistema*) [22] skirsto neuroblastinius navikus į keturias histopatologines kategorijas:

- Neuroblastoma (negausi Švano ląstelių stroma)
- Ganglioneuroblastoma, susimaišiusi (turtinga Švano ląstelių stroma)
- Ganglioneuroma (Švano stroma dominuojanti)
- Ganglioneuroblastoma, mazginė (sudėtinė)

Klinika

Neuroblastoma gali formuotis bet kurioje simpatinės nervų sistemos dalyje. Dažniausiai navikas auga antinksčių šerdyje. Kiek rečiau pilvo, krūtinės, kaklo ir dubens simpatiniuose ganglijuose. Navikas gali greitai metastazuoti į kitas kūno dalis: limfmazgius, kepenis, plaučius, kaulus, centrinę nervų sistemą ir į kaulų čiulpus, ~70% vaikų, kuriems diagnozuojama neuroblastoma stebima metastazuojanti liga [23].

Neuroblastomos klinikinė išraiška gali labai varijuoti ir dažniausiai priklauso nuo naviko lokalizacijos, spaudimo į aplinkinius audinius bei organus ir gebėjimo sekretuoti katecholaminus. Dažniausiai stebimi simptomai:

- Pilvo skausmas ar vidurių užkietėjimas
- Proptozė
- Periorbitinės echimozės („meškėno akys“)

- Hornerio sindromas (miozė, ptozė, anhidrozė)
- Lokalizuotas nugaros skausmas, silpnumas (dėl nugaros smegenų suspaudimo)
- Skoliozė, šlapimo pūslės funkcijos sutrikimas
- Apčiuopiami neskausmingi poodiniai limfmazgiai
- Opsoklonuso mioklonuso sindromas
- Nepaaiškinamas sekretinis viduriavimas (dėl vazoaktyvaus žarnyno polipeptido gamybos)
- Sisteminiai simptomai (karščiavimas, svorio kritimas)
- Kaulų skausmas
- Anemija
- Heterochromija (skirtingos rainelės ar jos dalies spalvos)
- Hipertenzija
- Vienpusė nosies obstrukcija

Dažniausios tumorų lokalizacijos: abdominalinės srities navikai, krūtinės srities navikai, paravertebraliniai navikai. Abdominalinės srities navikai dažniausiai kyla iš antinksčių. Šios srities navikai pasireiškia pilvo skausmu, žarnų, šlapimo pūslės obstrukcija, dariniu pilve. Didelis navikas gali sutrikdyti venų, limfagyslių pratekėjimą, pasireiškia kapšelio, apatinių galūnių edema [24]. Krūtinės srityje esantys navikai vizualizuojami atsitiktinai, atliekant rentgenografiją dėl kvėpavimo sutrikimų. Tarpuplautyje esantys navikai gali spausti trachėją, sukelti Hornerio sindromą, dideli navikai sukelia viršutinės tuščiosios venos sindromą [25]. Paravertebraliniai tumorai kylantys iš simpatinių ganglijų gali įsiskverbti į stuburo kanalą. Nugaros smegenų kompresija gali sukelti skausmą, motorinius, sensorinius sutrikimus, žarnyno, šlapimo pūslės funkcinis sutrikimus. Jei įtraukiami paravertebraliniai simpatiniai mazgai ir *ganglion cervicothoracicum* gali pasireikšti Hornerio sindromas, rainelės heterochromija [26, 27].

Neuroblastomai būdingi unikalūs paraneoplastiniai sindromai: *opsoclonus-myoclonus* sindromas ir vazoaktyvių žarnyno polipeptidų (angl. *vasoactive intestinal polypeptide* - VIP). Opsoklonuso mioklonuso sindromas pasireiškia 1-3% vaikų, sergančių neuroblastoma, stebimi greitai, padirki akių judesiai, galūnių ar kūno raumenų susitraukimai ir/ar ataksija. VIP sekrecija

pasireiškia sekretiniu viduriavimu, kartu su hipokalemija. Simptomai paprastai sumažėja pašalinus naviką [28].

Metastazuojanti liga gali pasireikšti įvairiais simptomais, priklausomai nuo metastazės lokalizacijos. Kaulų metastazės paprastai pasireiškia skausmu, karščiavimu, kraujo rodiklių pakitimu. Periorbitalinių kaulų pažeidimas sukelia periorbitinę echimozę, ptozę, proptozę [29]. Metastazės odoje pasireiškia papulėmis, poodiniais mazgeliais. Mazgeliai rausvi, melsvi, neskausmingi, patrynus stebimas būdingas požymis - centrinis blyškumas su aplinkiniu paraudimu, kuris tęsiasi 30-60 min. [30].

Diagnostika

Norint diagnozuoti neuroblastomą pirmiausia reikalinga anamnezė ir fizinis ištyrimas. Pacientams atliekami laboratoriniai tyrimai: bendras kraujo tyrimas, biocheminis kraujo tyrimas, kepenų, inkstų funkcijos rodikliai. Ypatingai svarbu sekti katecholaminų metabolitų lygius: vanililmandelio rūgštis (VMA) ir homovanilo rūgštis (HVA), šių metabolitų koncentracijos padidėjimas stebimas maždaug 90% neuroblastomos atvejų. VMA ir HVA svarbūs ir diagnostikai, ir ligos aktyvumui stebėti, visgi naudoti šiuos metabolitus visuotinei patikrai nerekomenduojama [2, 31]. Galutinė diagnozė patvirtinama histologiškai, analizuojant biopsijos rezultatus. Galima tirti incizijos metu gautą naviko medžiagą arba kaulų čiulpų bioptatą. Navikinis audinys turi būti ištirtas dėl MYCN geno ir DNR ploidiskumo, šie rodikliai gali reikšmingai keisti gydymą.

Radiologiniai tyrimai, reikalingi diagnostikai ir stadijos nustatymui, yra kompiuterinė tomografija (KT) ir magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Dažnai pirminis ištyrimas atliekamas ultragarsu, bet reikalingas papildomas ištyrimas KT ar MRT. Tai būtina dėl tikslesnės krūtinės ir dubens ertmių ištyrimo. Metastazuojančiai kaulų ligai nustatyti naudojama I123-MIBG scintigrafija (123 jodo - metajodobenzilguanidinas), tai norepinefrino analogas. Tyrimo jautrumas yra ~90% [2].

Stadijų nustatymas

Ilgą laiką daugumoje Europos šalių buvo naudota pooperacinė INSS (*International Neuroblastoma Staging System*) stadijavimo sistema, paremta anatominė lokalizacija ir

chirurginiu auglio pašalinimu [32]. Nuo 2009 metų naudojama nauja patobulinta stadijavimo sistema - INRGSS (*International Neuroblastoma Risk Group Staging System*). Ši sistema paremta rizikos faktoriais, kurie nustatomi radiologinių tyrimų metu (žr. lenteles 1,2,3) [33].

Ipsilateralinis naviko plitimas dviejose kūno vietose
<ul style="list-style-type: none"> • Kaklas-krūtinė, krūtinė-pilvas, pilvas-dubuo
Kaklas
<ul style="list-style-type: none"> • Navikas, apimantis miego ir (arba) slankstelinę arteriją ir (arba) vidinę kaklo veną
<ul style="list-style-type: none"> • Navikas, besitęsiantis iki kaukolės pagrindo
<ul style="list-style-type: none"> • Trachėją suspaudęs navikas
Kaklo-krūtinės ląstos jungtis
<ul style="list-style-type: none"> • Navikas, apgaubiantis žasto rezginių šakneles
<ul style="list-style-type: none"> • Navikas, apimantis poraktikaulines kraujagysles ir (arba) slankstelinę ir (arba) miego arteriją
<ul style="list-style-type: none"> • Trachėją suspaudęs navikas
Krūtinės ląstos
<ul style="list-style-type: none"> • Navikas, apimantis aortą ir (arba) pagrindines šakas
<ul style="list-style-type: none"> • Navikas, suspaudžiantis trachėją ir (arba) pagrindinius bronchus
<ul style="list-style-type: none"> • Apatinis tarpuplaučio navikas, įsiskverbiantis į šonkaulio ir slankstelio jungtį tarp T9 ir T12
Krūtinės pilvo dalis
<ul style="list-style-type: none"> • Navikas, apimantis aortą ir (arba) tuščiąją veną
Pilvas / dubuo
<ul style="list-style-type: none"> • Navikas, įsiskverbiantis į <i>porta hepatis</i> ir (arba) hepatoduodenalinį raištį
<ul style="list-style-type: none"> • Navikas, apimantis viršutinės mezenterinės arterijos šakas ties mezenterine šaknimi
<ul style="list-style-type: none"> • Navikas, apimantis pilvinio kamieno pradžią ir (arba) viršutinės mezenterinės arterijos
<ul style="list-style-type: none"> • Auglys, įsiskverbiantis į vieną ar abu inkstų pedikulus
<ul style="list-style-type: none"> • Navikas, apimantis aortą ir (arba) tuščiąją veną
<ul style="list-style-type: none"> • Navikas, apimantis klubines kraujagysles
<ul style="list-style-type: none"> • Dubens navikas, peraugantis sėdimąją angą

Intraspinalinis naviko plitimas, kad ir kur būtų:
<ul style="list-style-type: none"> Išplinta į daugiau nei trečdalį stuburo kanalo ašinėje plokštumoje ir (arba) nematomos perimedulinės leptomeninginės erdvės ir (arba) nugaros smegenų vaizdas yra pakitęs
Gretimų organų / struktūrų infiltracija
<ul style="list-style-type: none"> Perikardas, diafragma, inkstai, kepenys, duodeno-kasos junginys ir pasaitas
Sąlygos, kurios registruojamos, bet nelaikomos rizikos veiksniais:
<ul style="list-style-type: none"> Daugiažidiniai pirminiai navikai Skystis pleuros ertmėje su piktybinėmis ląstelėmis arba be jų Ascitas su piktybinėmis ląstelėmis arba be jų

Lentelė 1. Vaizdiniai neuroblastinių navikų rizikos veiksniai (*Image-Defined Risk Factors in Neuroblastic Tumors - IDFR*).

Stadija	Apibūdinimas
L1	Lokaluotas navikas, nesusijęs su gyvybiškai svarbiomis struktūromis, apibrėžtomis vaizdinių neuroblastinių navikų rizikos veiksnių sąraše ir apsiribojantis viena kūno sritimi
L2	Lokoregioninis navikas, turintis vieną ar daugiau vaizdinių neuroblastinių navikų rizikos veiksnių
M	Tolima metastazavusi liga (išskyrus MS stadiją)
MS	Metastazuojanti liga jaunesniems nei 18 mėnesių vaikams, metastatinė liga apribota odoje, kepenyse ir (arba) kaulų čiulpuose

Lentelė 2. INRGSS stadijavimo sistema (*INRGSS - International Neuroblastoma Risk Group Staging System*)

Stadija	Apibūdinimas
1	Lokaluotas navikas su visiška ekscizija, su mikroskopine liekamąja liga arba be jos; tipiniuose ipsilateraliniuose limfmazgiuose mikroskopiškai naviko ląstelės nestebimos (limfmazgiuose, pašalintuose kartu su naviku, navikinės ląstelės gali būti stebimos).
2A	Lokaluotas navikas su nepilna ekscizija; tipiniuose ipsilateraliniuose limfmazgiuose mikroskopiškai naviko ląstelės nestebimos.
2B	Lokaluotas navikas su pilna ar nepilna ekscizija, ipsilateraliniuose limfmazgiuose stebimos navikinės ląstelės. Padidėjusiuose kontralateraliniuose limfmazgiuose navikinės ląstelės nestebimos.
3	Neoperabilus vienpusis navikas, kertantis vidurio liniją, su regioninių limfmazgių dalyvavimu arba be jo; arba lokalizuotas vienpusis navikas su kontralateralinių regioninių limfmazgių įtraukimu; arba vidurinės linijos navikas su abipuse infiltracija (neoperabilu) arba limfmazgių įtraukimu. Vidurinė linija atitinka stuburą. Iš vienos pusės kilę navikai, kertantys vidurinę liniją, turi peržengti slankstelio ribas.

4	Bet kuris pirminis navikas, išplitęs į tolimus limfmazgius, kaulus, kaulų čiulpus, kepenis, odą ir (arba) kitus organus, išskyrus apibrėžtus 4S stadijoje.
4S	Lokaluotas pirminis navikas, kaip apibrėžta 1, 2A ar 2B stadijoje, o metastazės apsiriboja oda, kepenimis ir (arba) kaulų čiulpais (pagal apibrėžimą taikoma tik jaunesniems nei 12 mėnesių kūdikiams). Kaulų čiulpų įtraukimas turėtų būti minimalus (t.y. <10% piktybinių ląstelių iš visų branduolių turinčių ląstelių). Platesnis kaulų čiulpų dalyvavimas būtų laikomas 4 stadijos liga. Jei atliekama MIBG scintigrafija, rezultatai turėtų būti neigiami.

Lentelė 3. INSS stadijavimo sistema (*INSS - The International Neuroblastoma Staging System*)

Gydymas

Neuroblastomos labai skiriasi savo klinicine išraiška bei atsaku į gydymą. Įvairūs faktoriai padeda vertinti galimas ligos išeitis. Faktoriai skirstomi į priklausomus nuo paciento (pvz. amžius diagnozės metu) ir priklausomus nuo naviko (ligos stadija, naviko histologinis tipas, molekuliniai ir genetiniai požymiai) [4]. Prieš gydymą pacientams priskiriama rizikos grupė (žema, vidutinė, aukšta) pagal ligos stadiją, paciento amžių, MYCN onkogeną, tumoro DNR, histologinį vaizdą [34] (žr. *Lentelė 4*).

Žemos rizikos liga

Žemą riziką turintiems pacientams rekomenduojamas chirurginis gydymas (INSS 1 ir 2 stadijos). Po chirurginio gydymo chemoterapinis gydymas įprastai nereikalingas [35]. Išgyvenamumas sergant pirmos stadijos liga yra 95%, recidyvas gali būti šalinamas pakartotinai arba gydomas chemoterapija [36]. Naujagimius su lokalia neuroblastoma saugu stebėti [37, 38, 39], nes didžioji dalis šių navikų linkę regresuoti spontaniškai. COG perspektyvinėje studijoje buvo stebėti 83 pacientai, dviems trečdaliams pacientų liga regresavo savaime, o 27 pacientams neliko likutinės naviko masės [40]. Išskiriami 3 atvejai, kada stebėjimą galima taikyti ir didesnės rizikos ligai: 1) jaunesniems nei 6 mėnesių naujagimiams su mažu besimptomiu L1 antinksčių tumoru, 2) Naujagimiams su 4S (MS) liga, kai navikas MYCN neigiamas, hiperdiploidinis ir palankios histologinės formos, 3) Individualus sprendimas turi būti priimamas dėl mažiau nei vienerių metų kūdikio stebėjimo su asimptomine, lokalizuota, histologiškai patvirtinta neuroblastoma [41].

Vidutinės rizikos liga

Vidutinės rizikos ligai priskiriami pacientai, kurie yra jaunesni nei 18 mėnesių be MYCN amplifikacijos, vyresni nei 18 mėnesių be MYCN amplifikacijos ir su palankia histologine prognoze, naujagimiai sergantys 4 stadijos liga be MYCN amplifikacijos. Vidutinės rizikos pacientams rekomenduojama chemoterapija ir chirurginis gydymas pagal poreikį [42]. Radioterapija taikytina tik tuo atveju, jei yra gyvybei pavojinga liga, nepaisant kitų gydymo metodų [43]. Chemoterapijai naudojami preparatai: doksorubicinas, ciklofosfamidai, platinos preparatas, etopozidas. Terapijos tikslas - bent 50% sumažinti minkštųjų audinių mases [44]. Chemoterapija optimizuojama pagal naviko histologines ir biologines charakteristikas ir skiriama nuo 6 iki 24 savaičių. Priešoperacinė chemoterapija gali sumažinti naviko dydį ir tokiu būdu palengvinti naviko rezekciją. Operacija vidutinės rizikos pacientams rekomenduojama, kai naviką galima pašalinti be rizikos pažeisti greta esančius gyvybiškai svarbius organus. Chirurgija indikuotina pacientams, kuriems, skyrus chemoterapiją, nepasiekiamas dalinio ar labai gero atsako, visada privaloma atsižvelgti į galimybę operacijos metu pažeisti inkstus, nervus ar kraujagyslines struktūras [45, 46].

Didelės rizikos liga

Didelės rizikos pacientai paprastai yra vyresni nei 18 mėnesių, liga diseminavusi arba nustatomi MYCN markeriai. Išgyvenamumas išlieka mažas - apie 50% [47, 48]. Didelės rizikos ligos gydymą sudaro trys pagrindinės dalys - indukcija, lokali kontrolė ir konsolidacija.

Indukcijos tikslas yra sumažinti ligos masę ir jos metu skiriami penki intensyvios chemoterapijos ciklai, naudojant kelių

medikamentų kombinacijas. Europoje naudojama COJEC schema, sudaryta iš cisplatinos, vinkristino, karboplatinos, etopozido ir ciklofosfamido [49, 50]. Neuroblastomos gydymo galimybės išlieka nagrinėjamos klinikiniuose tyrimuose, šiuo metu aktyviai tiriami ALK (anaplastinės limfomos kinazės) inhibitoriai ir MIBG (metajodobenzilguanidinas) terapija [51, 52].

Lokali kontrolė susideda iš chirurginio gydymo ir radioterapijos. Chirurginis gydymas atliekamas po indukcijos chemoterapija, nes tikimasi, kad navikas bus mažesnis ir mažiau invazyvus. Visgi, diseminuoto naviko šalinimo pagrįstumas yra kontraversiškas. Radioterapija sumažina ligos pasikartojimą, tačiau reikalingi papildomi tyrimai apie limfmazgių, metastazių radioterapinį gydymą [53, 54].

Konsolidacijos fazė susideda iš didelių dozių chemoterapijos ir po jos sekančios autologinių hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijos [55]. Kita gydymo taktika - tendeminės transplantacijos, atliekamos dvi transplantacijos procedūros. Pirmą kartą naudojami thiotepa-ciklofosfamidas, antrą kartą naudojami karboplatina, etopozidas, melfalanas [56].

Paskutinis didelės rizikos ligos gydymo etapas yra priežiūros etapas. Jo metu minimali liekamoji liga gydoma dinutuksimabu ir dinutuksimabu beta. Tai IgG1 antikūnai nukreipti prieš antigenus, kuriuos ekspresuoja neuroblastomos navikai [57, 58].

Ligai kartojančius pacientus rekomenduojama įtraukti į klinikinius tyrimus, nes tolimesnės gydymo galimybės yra menkos.

Rizikos grupė	INGR stadija	IDFR buvimas	Tolimosios metastazės	Amžius	Histologija	Diferenciacijos laipsnis	MYCN statusas	Genominis profilis	Ploidija
Labai žema	L1	-	-	Bet koks	GNB nodulinė, NB	Bet koks	-	Bet koks	Bet koks
Labai žema	L1 ar L2	+/-	-	Bet koks	GN, GNB	Bet koks	-	Bet koks	Bet koks
Žema	L2	+	-	<18	GNB nodulinė, NB	Bet koks	-	Palankus	Bet koks
Žema	L2	+	-	≥18	GNB nodulinė, NB	Diferencijuojama	-	Palankus	Bet koks
Žema	MS	+/-	+	<12	Bet koks	Bet koks	-	Palankus	Bet koks
Vidutinė	L2	+	-	<18	GNB nodulinė, NB	Bet koks	-	Nepalankus	Bet koks
Vidutinė	L2	+	-	≥18	GNB nodulinė, NB	Diferencijuojama	-	Nepalankus	Bet koks
Vidutinė	L2	+	-	≥18	GNB nodulinė, NB	Blogai diferencijuota	-	Bet koks	Bet koks
Vidutinė	M	+/-	+	<18	Bet koks	Bet koks	-	Bet koks	Hiperdiploidija

Vidutinė	M	+/-	+	<12	Bet koks	Bet koks	-	Nepalankus	Diploidija
Vidutinė	MS	+/-	+	12-18	Bet koks	Bet koks	-	Palankus	Bet koks
Vidutinė	MS	+/-	+	<12	Bet koks	Bet koks	-	Nepalankus	Bet koks
Didelė	L1	-	-	Bet koks	GNB nodulinė, NB	Bet koks	+	Bet koks	Bet koks
Didelė	L2	+	-	≥18	GNB nodulinė, NB	Blogai diferencijuota	+	Bet koks	Bet koks
Didelė	M	+/-	+	12-18	Bet koks	Bet koks	-	Nepalankus	Diploidija
Didelė	M	+/-	+	<18	Bet koks	Bet koks	+	Bet koks	Bet koks
Didelė	M	+/-	+	≥18	Bet koks	Bet koks	Bet koks	Bet koks	Bet koks
Didelė	MS	+/-	+	12-18	Bet koks	Bet koks	-	Nepalankus	Bet koks
Didelė	MS	+/-	+	<18	Bet koks	Bet koks	+	Bet koks	Bet koks

Lentelė 4. Modifikuotos tarptautinės neuroblastomos rizikos grupės (2). (GNB - ganglioneuroblastoma, GN - ganglioneuroma, NB - neuroblastoma)

Gydymas Lietuvoje

Lietuvoje, Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose, Vaikų ligoninėje atliktas tyrimas, analizuojantis gydymo baigtis, nustatė, kad 60-ies pacientų, kuriems buvo diagnozuota neuroblastoma, penkerių metų išgyvenamumas buvo 71%. Lokalios ligos išgyvenamumas buvo didesnis lyginant su metastazuojančia liga (94% vs. 34%, $p = 0.001$), taip pat naujagimių išgyvenamumas buvo didesnis nei vyresnių nei 12 mėn. kūdikių (90% ir 60% atitinkamai, $p = 0.009$). Didelės rizikos pacientų išgyvenamumas buvo mažesnis lyginant su vidutinės ir mažos rizikos pacientais (35%, 82%, 100% atitinkamai, $p = 0.001$). Dabartinis vaikų su NB išgyvenamumas atitinka nurodomą Šiaurės ir Vakarų Europos šalyse [59].

Apibendrinimas

Neuroblastoma yra nervinės kilmės simpatoadrenalinių ląstelių neoplazminių

ligų grupė. Ši liga yra labai reta ir dažniausiai pasireiškia ankstyvoje vaikystėje, vaikų iki vienerių metų amžiaus grupėje yra pirma iš visų piktybinių susirgimų. Neuroblastomos etiologija bei patogenezės mechanizmai šiuo metu nėra tiksliai žinomi. Žinoma, kad navikas vystosi iš nebrandžių nervinės kilmės simpatinės nervų sistemos eilės ląstelių dėl ydingos nervinės kilmės kamieninių ląstelių diferenciacijos ir vystosi bet kurioje simpatinės nervų sistemos dalyje. Siekiant suprasti kodėl ir kaip atsiranda neuroblastoma, atliekami tyrimai, vertinantys nervinės kilmės embriogenezę ir ieškantys faktorių, turinčių įtakos šio proceso sutrikimui. Dažniausiai aptinkamos MYCN, PHOX2B ir ALK genų mutacijos, chromosomų 1p ir 11q praradimas, 17q prieaugis. Taip pat stebimos sąsajos su Hiršprungo liga. Nesant vienos mutacijos, būdingos visiems neuroblastomos atvejams, diskutuojama, kad neuroblastomos terminas atspindi spektrą neoplazmų, kurių klinikinė išraiška, prognozė ir atsakas į gydymą skirtingas. Ligos diagnozė patvirtinama biopato histologiniu ištyrimu, o

gydymas priklauso nuo ligos rizikos grupės, priskiriamos atsižvelgiant į ligos stadiją, paciento amžių, genetines savybes ir histologinį vaizdą. Žemos rizikos grupės navikai šalinami chirurginiu būdu. Vidutinės rizikos ligos atveju skiriama chemoterapija, pagal poreikį derinant kartu su chirurginiu gydymu. Didelės rizikos ligos gydymas skirstomas į indukciją, lokalią kontrolę ir konsolidaciją, jo metu pasitelkiama chemoterapija, chirurgija bei radioterapija.

Literatūros šaltiniai

1. Esposito MR, Aveic S, Seydel A, Tonini GP. Neuroblastoma treatment in the post-genomic era. *J Biomed Sci.* 2017;24(1):14. Published 2017 Feb 8.
2. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, Nakagawara A, Mackall CL, Diller L, Weiss WA. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Nov 10;2:16078.
3. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Mar-Apr;64(2):83-103.
4. Colon NC, Chung DH. Neuroblastoma. *Adv Pediatr.* 2011;58(1):297-311.
5. Louis CU, Shohet JM. Neuroblastoma: molecular pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med.* 2015;66:49-63
6. Heck JE, Ritz B, Hung RJ, Hashibe M, Boffetta P. The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009 Mar;23(2):125-43.
7. Bronner ME. Formation and migration of neural crest cells in the vertebrate embryo. *Histochem Cell Biol.* 2012;138(2):179-186.
8. Gilbert SF. *Developmental Biology.* 6th edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. The Neural Crest.
9. Nakagawara A, Li Y, Izumi H, Muramori K, Inada H, Nishi M. Neuroblastoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2018 Mar 1;48(3):214-241.
10. Ritenour LE, Randall MP, Bosse KR, Diskin SJ. Genetic susceptibility to neuroblastoma: current knowledge and future directions [published correction appears in *Cell Tissue Res.* 2020 Sep 8;:]. *Cell Tissue Res.* 2018;372(2):287-307.
11. Pudela C, Balyasny S, Applebaum MA. Nervous system: Embryonal tumors: Neuroblastoma. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2020;24(7):284-290.
12. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010;362(23):2202-2211.
13. Mosse YP, Laudenslager M, Khazi D, et al. Germline PHOX2B mutation in hereditary neuroblastoma. *Am J Hum Genet.* 2004;75(4):727-730.
14. Tomolonis JA, Agarwal S, Shohet JM. Neuroblastoma pathogenesis: deregulation of embryonic neural crest development. *Cell Tissue Res.* 2018;372(2):245-262.
15. Iwahara T, Fujimoto J, Wen D, Cupples R, Bucay N, Arakawa T, Mori S, Ratzkin B, Yamamoto T. Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene.* 1997 Jan 30;14(4):439-49.
16. Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature.* 2008;455(7215):930-935.
17. Barr EK, Applebaum MA. Genetic Predisposition to Neuroblastoma. *Children (Basel).* 2018 Aug 31;5(9):119.
18. Bown N, Cotterill S, Lastowska M, O'Neill S, Pearson AD, Plantaz D, Meddeb M, Danglot G, Brinkschmidt C, Christiansen H, Laureys G, Speleman F, Nicholson J, Bernheim A, Betts DR, Vandesompele J, Van Roy N. Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med.* 1999 Jun 24;340(25):1954-61.
19. Maris JM, Mosse YP, Bradfield JP, Hou C, Monni S, Scott RH, Asgharzadeh S, Attiyeh EF, Diskin SJ, Laudenslager M, Winter C, Cole KA, Glessner JT, Kim C, Frackelton EC, Casalunovo T, Eckert AW, Capasso M, Rappaport EF, McConville C, London WB, Seeger RC, Rahman N, Devoto M, Grant SF, Li H, Hakonarson H. Chromosome 6p22 locus associated with clinically aggressive neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2585-93.
20. Meng X, Fang E, Zhao X, Feng J. Identification of prognostic long noncoding RNAs associated with spontaneous regression of neuroblastoma. *Cancer Med.* 2020;9(11):3800-3815.
21. Kawakubo N, Harada Y, Ishii M, et al. Natural antibody against neuroblastoma of TH-MYCN transgenic mice does not correlate with spontaneous regression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;503(3):1666-1673.
22. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, Stram DO, Gerbing RB,

- Lukens JN, Matthay KK, Castleberry RP. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer*. 1999 Jul 15;86(2):364-72.
23. Papaioannou G, McHugh K. Neuroblastoma in childhood: review and radiological findings. *Cancer Imaging*. 2005;5(1):116-127. Published 2005 Sep 30.
24. Brodeur GM, Hogarty MD, Mosse YP, Maris JM. Neuroblastoma. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Pizzo PA, Poplack DG (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2011. p.886.
25. Ingram L, Rivera GK, Shapiro DN. Superior vena cava syndrome associated with childhood malignancy: analysis of 24 cases. *Med Pediatr Oncol* 1990; 18:476.
26. Ogita S, Tokiwa K, Takahashi T, et al. Congenital cervical neuroblastoma associated with Horner syndrome. *J Pediatr Surg* 1988; 23:991.
27. Haheer TR, Abouzeid JM, Rondon D, Thelmo W. Neuroblastoma presenting as a paravertebral mass and painful scoliosis in a 21-year-old woman. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1986 Jun;11(5):489-92.
28. Zhang YT, Feng LH, Zhang Z, Zhong XD, Chang J. Different Kinds of Paraneoplastic Syndromes in Childhood Neuroblastoma. *Iran J Pediatr*. 2015;25(1):e266.
29. Salmi D, Patel C, Imashuku S, Shimada H, Satake N. Neuroblastoma of unknown primary site with periorbital bone metastasis in a child. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Aug;55(2):361-3
30. Virginia L. Maher-Wiese, Nadine P. Wenner, Jane M. Grant-Kels, Metastatic cutaneous lesions in children and adolescents with a case report of metastatic neuroblastoma, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 26, Issue 4, 1992, Pages 620-628, ISSN 0190-962.
31. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11:1466.
32. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Neuroblastoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2020 Jun 8. In: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. [Table], Table 3. The International Neuroblastoma Staging System (INSS) Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65747/table/CDR0000062786__725/
33. 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(2):298-303.
34. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2202-2211.
35. Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol* 2012; 30:1842.
36. 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 children's cancer group study. *J Clin Oncol* 2000; 18:18.
37. Holgersen LO, Subramanian S, Kirpekar M, et al. Spontaneous resolution of antenatally diagnosed adrenal masses. *J Pediatr Surg* 1996; 31:153.
38. Yamamoto K, Hanada R, Kikuchi A, et al. Spontaneous regression of localized neuroblastoma detected by mass screening. *J Clin Oncol* 1998; 16:1265.
39. Tanaka M, Kigasawa H, Kato K, et al. A prospective study of a long-term follow-up of an observation program for neuroblastoma detected by mass screening. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54:573.
40. 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 Surg* 2012; 256:573.
41. 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 Surg*. 2012;256(4):573-580.
42. Rubie H, De Bernardi B, Gerrard M, et al. Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: results of the prospective INES 99.1. *J Clin Oncol* 2011; 29:449.
43. Brodeur GM, Hogarty MD, Mosse YP, Maris JM. Neuroblastoma. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Pizzo PA, Poplack DG (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2011. p.886.
44. 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.

45. Mullassery D, Farrelly P, Losty PD. Does aggressive surgical resection improve survival in advanced stage 3 and 4 neuroblastoma? A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Hematol Oncol* 2014; 31:703.

46. Strother D, van Hoff J, Rao PV, et al. Event-free survival of children with biologically favourable neuroblastoma based on the degree of initial tumour resection: results from the Pediatric Oncology Group. *Eur J Cancer* 1997; 33:2121.

47. Fischer J, Pohl A, Volland R, et al. Complete surgical resection improves outcome in INRG high-risk patients with localized neuroblastoma older than 18 months. *BMC Cancer* 2017; 17:520.

48. Coughlan D, Gianferante M, Lynch CF, et al. Treatment and survival of childhood neuroblastoma: Evidence from a population-based study in the United States. *Pediatr Hematol Oncol* 2017; 34:320.

49. 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.

50. Ladenstein R, Valteau-Couanet D, Brock P, et al. Randomized Trial of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor during rapid COJEC induction in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: the European HR-NBL1/SIOPEN study. *J Clin Oncol* 2010; 28:3516.

51. Trigg RM, Turner SD. ALK in Neuroblastoma: Biological and Therapeutic Implications. *Cancers (Basel)*. 2018;10(4):113. Published 2018 Apr 10.

52. George SL, Falzone N, Chittenden S, et al. Individualized ¹³¹I-mIBG therapy in the management of refractory and relapsed neuroblastoma. *Nucl Med Commun*. 2016;37(5):466-472.

53. Haase GM, O'Leary MC, Ramsay NK, et al. Aggressive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in poor-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1991; 26:1119.

54. Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:28.

55. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous

bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *Children's Cancer Group. N Engl J Med* 1999; 341:1165.

56. Park JR, Kreissman SG, London WB, et al. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322:746.

57. Vaisto charakteristikų santrauka: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/unituxin-epar-product-information_lt.pdf

58. Vaisto charakteristikų santrauka: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170508137709/anx_137709_lt.pdf

59. Juškaitė A, Tamulienė I, Rascon J. Results of neuroblastoma treatment in Lithuania: a single centre experience. *Acta Med Litu*. 2017;24(2):128-137.