

MĚNÍCÍ SE POHLED NA KONZERVATIVNÍ A INVAZIVNÍ LÉČEBNÝ PŘÍSTUP U NEUROBLASTOMU PRORŮSTAJÍCÍHO DO PÁTEŘNÍHO KANÁLU – ZKUŠENOSTI KLINIKY DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN MOTOL V OBDOBÍ LET 1989–1998

THE CHANGING APPROACH TO CONSERVATIVE AND INVASIVE TREATMENT OF NEUROBLASTOMA WITH INTRASPINAL EXTENSION – EXPERIENCE OF THE DEPARTMENT OF PEDIATRIC ONCOLOGY IN PRAGUE

STAOKOVA J., KAVAN P., ŠMELHAUS V., GAJDOŠ P., KOUTECKÝ J.

KLINIKA DITSKÉ ONKOLOGIE FN MOTOL A 2. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UK V PRAZE

Souhrn: Východisko: Neuroblastom prorůstající do páteřního kanálu v době diagnózy prokazujeme zhruba u 10% pacientů. Jejich prognóza je dobrá. Laminektomie s operativním zmenšením intraspinní porce tumoru byla standardním iniciálním léčebným přístupem, ale vedla často k rozvoji páteřních deformit. Publikované údaje ze zahraničních pracovišť svědčí o úspěšnosti neinvazivní dekomprese páteřního kanálu chemoterapií. Tyto zkušenosti se staly východiskem změny léčebné strategie s důrazem na konzervativní přístup. Typ studie: Retrospektivní analýza léčby a poléčebných následků 158 pacientů s neuroblastomem léčených na Klinice dětské onkologie FNM v letech 1989–1998. Metody a výsledky: Intraspinní extenzi neuroblastomu jsme diagnostikovali u 20 ze 158 dětí. Neurochirurgická dekomprese páteřního kanálu byla paušálním výkonem, ale bezprostřední zlepšení klinického stavu nastalo jen u 3 ze 12 symptomatických nemocných, u dvou dětí se pooperačně nález zhoršil. U ostatních jsme změnu nezaregistrovali. Výraznější ústup neurologických příznaků jsme zaznamenali při cytostatické léčbě. Dlouhodobé přežití pacientů s intraspinním postižením je signifikantně lepší ve srovnání s celou hodnocenou skupinou dětí s neuroblastomem (75% vs 47%). Při předpokládaném kurativním účinku onkologické léčby musíme brát více v úvahu pozdní léčebné následky. Většina dlouhodobě sledovaných dětí po laminektomii (-notomii) má spinální deformity charakteru skoliózy (76%). Závěr: Konzervativní dekomprese páteřního kanálu chemoterapií je u intraspinně se propagujícího neuroblastomu bez symptomatologie akutní léze míšní rovnocennou a z dlouhodobého hlediska vhodnější alternativou neurochirurgického výkonu.

Klíčová slova: neuroblastom, komprese míšní, laminektomie, skolióza

Abstract: Background: There are about 10% of all newly diagnosed neuroblastoma patients with intraspinal tumor extension. Long-term event free survival (EFS) of these children is good. Neurosurgical decompression has been used as a standard therapeutical approach but is often connected with development of late spinal deformity. The published data give evidence for the possibility of decompression of spinal canal by chemotherapy and lead us to more conservative approach. Type of study: Retrospective analysis of treatment strategy and late effects in 158 neuroblastoma patients treated in the Department of Pediatric Oncology in Prague from 1989 till 1998. Methods and results: 20 out of 158 neuroblastoma patients were diagnosed with intraspinal tumor extension. Laminectomy was the inclusive treatment method with immediate mild clinical effect only in 3 from 12 symptomatic patients. The worsening of neurological impairment occurred in two children. There was no improvement in the others. The improvement of neurological status was more connected with tumor regression due to chemotherapy. The long-term EFS of these children with intraspinal extension is significantly better in comparison to the entire group of neuroblastoma patients (75% vs 47%). Regarding to the premise of curative oncological approach, treatment related late effects should be taken into the account. 76% patients developed long term scoliosis after laminectomy. Summary: The conservative decompression of spinal canal in dumbbell neuroblastoma without signs of rapid worsening of neurological impairment is the equivalent approach to the neurosurgical operation more suitable in term of late effects.

Keywords: neuroblastoma, spinal cord compression, laminectomy, scoliosis

Úvod

Neuroblastom je embryonálním neurogenním nádorem. Ve spektru zhoubných nádorů dětí ve věku do 15 let má 8% podíl. Biologicky je velmi variabilní. Na jedné straně může spontánně regredovat či vyzářt v diferencovanější nebo benigní typy. Na druhé straně bývá mimořádně agresivní. Nejčastější lokalizací je retroperitoneum. Asi desetina neuroblastomů, lokalizovaná zejména v mediastinu, prorůstá do páteřního kanálu. Paradoxně mají řadu příznivých prognostických znaků: klinicko-patologických (nižší věk pacienta v době stanovení diagnózy, mediastinální lokalizace, lokoregionální šíření s méně častým vzdáleným rozsevem), biochemických (LDH, ferritin, NSE) a cytogenetických (aneuploidie DNA, nepřítomnost amplifikace genu MYCN). Vzhledem k výše uváděným prognosticky příznivým faktorům dávajícím dobrý předpoklad vyléčení se důležitým hlediskem při volbě léčebného přístupu

stávají poléčebné následky. Negativní zkušenosti s rozvojem poruch stability osového skeletu po laminektomii a naopak prokázaný efekt chemoterapie na intraspinně lokalizovaný neuroblastom vyvolávají otázky optimalizace léčby. Práce francouzských a severoamerických dětských onkologů nás přiměly opustit absolutní indikaci primární laminektomie a zařadit konzervativní přístup-dekompresi páteřního kanálu chemoterapií.

Cíl práce

Retrospektivní analýza léčebných výsledků a poléčebných následků u dětí léčených na klinice dětské onkologie v letech 1989 až 1998 s epidurálně se propagujícím neuroblastomem, které iniciálně podstoupily neurochirurgický výkon. Srovnání jejich dlouhodobého přežití s celou skupinou pacientů s neuroblastomem léčených na klinice ve stejné době.

Pacienty a metody

Charakteristika souboru pacientů: Od ledna 1989 do prosince 1998 jsme přijali na kliniku 158 nemocných neuroblastomem. U 20 z nich (13 %) jsme prokázali propagaci do páteřního kanálu skrze foramina intervertebralia a to 12x v oblasti zadního mediastina (60 %), 4x v úseku torakolumbálním (20 %). Retroperitoneální nádor intraspinálně se šířící byl u zbývajících čtyř pacientů (20 %). Neuroblastom měl lokoregionální charakter u 15 jedinců (75 %), u pěti (25 %) bylo onemocnění generalizované. Jejich průměrný věk byl 3,3 roku (min. 10 dnů, max. 16,3 let, median 1,6 roku). U 70 (51 %) nemocných dětí bez známek extenze do páteřního kanálu bylo v době stanovení diagnózy onemocnění generalizované. Jejich věkový průměr byl 2,8 roku (5 dnů - 17,1 roku, median 1,7 roku). Rozložení podle pohlaví bylo v obou skupinách rovnoměrné (8 dívek : 12 chlapců, resp. 64 : 74). Median sledování obou skupin je téměř totožný - 4,6 a 4,7 roku. Mezi oběma skupinami jsme tedy nezaznamenali významný rozdíl ve věku, pohlaví ani v histopatologickém charakteru neuroblastomu, ale výhradně v mediastinální lokalizaci primárního nádoru (60 % : 12 %) a v klinické stadiu (75 % : 49 % lokalizovaných).

Použité diagnostické metody: U dětí s podezřením na neuroblastom jsme diagnózu určili buď cytologickým vyšetřením punktátu kostní dřeně (KD), nebo biopsií vyšetřením odebraného vzorku nádorové tkáně. Biochemické vyšetření spočívalo ve stanovení hladin derivátů katecholaminů v moči po příslušné dietě, vyšetření hladin LDH, ferritinu a NSE v séru. Od roku 1994 jsme rutinně vyšetřovali obsah DNA v neuroblastomové buňce, počet kopií MYCN a delecí krátkého raménka chromozomu 1. Iničiální rozsah primárního nádoru a klinické stadium onemocnění jsme hodnotili zobrazovacími (rtg, UZ, CT, MRI) a radioizotopovými metodami (scintigrafie skeletu pomocí ^{99m}Tc medronátu a ^{131}I nebo ^{123}I MIBG).

Léčebná strategie: Při generalizaci onemocnění s intraspinální lokalizací jsme indikovali laminektomii a následně systémovou chemoterapii. U neuroblastomů bez vzdálených metastáz byl primární nádor odstraněn buď v jedné době s porcí v páteřním kanálu, nebo rozloženě, po stabilizaci stavu nemocného po laminektomii. Případné reziduum primárního nádoru po operaci a systémové chemoterapii jsme u pacientů starších jednoho roku léčili lokálním ozářením dávkou 15-30 Gy.

Léčebnou odpověď jsme posuzovali podle mezinárodních kritérií (INRC) stupnicí: komplexní remise (CR), velmi dobrá parciální remise (VGPR), parciální remise (PR), progresse onemocnění (DP). Neurologický deficit jsme klasifikovali jako paraplegii (úplná ztráta hybnosti), paraparesu (omezení hybnosti) a přítomnost pyramidových příznaků (hyperreflexie DK). Z hlediska pozdních následků onemocnění jsme jej posuzovali jako vážný při perzistující imobilitě pacienta, jako lehký jestliže neomezoval významně kvalitu jeho života. Za vážný ortopedický poléčebný následek jsme považovali stav vyžadující chirurgickou stabilizaci osového skeletu, za lehký skoliózu bez potřeby ortopedické korekce.

Výsledky

Neurologický nález: Ze dvaceti dětí s intraspinálně se propagujícím neuroblastomem mělo 14 (70 %) neurologické příznaky, šest (30 %) bylo asymptomatických. Dva pacienti byli paraplegičti, čtyři měli chabou paraparézu, čtyři spastickou, dva Hornerův syndrom, jeden pyramidové příznaky a zbývajících parézu jedné dolní končetiny. Anamnesticky trvala neurologická symptomatologie 0-24 měsíců s medianem 6 týdnů.

Neurochirurgický a chirurgický výkon: Neurochirurgický výkon jsme indikovali u 95 % léčených nemocných (16x laminektomie, 2x laminotomie), tzn. kromě jednoho u všech jako léčbu první volby. Ani u jednoho nebyla laminektomie urgentní pro akutně nastupující příznaky transverzální míšní léze. „Second look“ laminektomie (-tomie)

pro reziduální nádor nebo recidivu v páteřním kanále nebyla nutná. Primární nádor byl operabilní vždy, nikdy nebylo potřeba omezit chirurgický výkon na biopsickou excizi. Velké reziduum (tj. až 90 % nádoru) zůstalo u šesti pacientů, deseti dětem bylo možné odstranit nádor makroskopicky úplně (tj. radikálně nebo s pouhým mikroskopickým reziduem). Pooperační komplikace vznikla jen jednou - pancreatitis. Peroperační nebyly žádné.

Chemo(radio)terapie: Osmnáct ze 20 pacientů jsme léčili kombinovanou chemoterapií, která u 12 z nich byla, vzhledem k rozsahu choroby a nepříznivým prognostickým faktorům, intenzivní, tj. se začleněním cisplatiny. Dvoj- nebo trojkombinaci cytostatik (vinkristin, cyklofosamid, ev. adriamycin) jsme podali šesti pacientům. Dvě děti jsme pooperačně neléčili vůbec. Jedním byl paraplegický novorozenec s kongenitálním neuroblastomem, u druhého s mediastinálním ganglioneuroblastomem 2. klinického stadia, po operaci jen dispenzárně sledovaného, vznikla do jednoho roku recidiva v místě původního postižení. Lokální radioterapii na oblast rezidua primárního nádoru jsme užili šestkrát v průměrné dávce 24 Gy (15-30 Gy). Pět dětí bylo starších roku, šesté byl devítiměsíční kojenec s objemným reziduálním ložiskem. Chemoterapie 18 léčených pacientů byla komplikována převážně hematologickou toxicitou, u režimu s cisplatinou 3. až 4. stupně podle klasifikace CCG. Dále jsme se setkávali s projevy gastrointestinální toxicity (mukozitida, průjem) stupně I-II. Čtyři děti jsme indikovali k autologní transplantaci kostní dřeně, jedno zemřelo krvácením do zažívacího traktu.

Léčebné výsledky: Ze souboru 20 neuroblastomem nemocných dětí epidurálně se šířícím 16 dosáhlo kompletní remise a zůstává v ní (event free survival - EFS 75 %). Dvě zemřely relapsem a následnou progresí onemocnění, jedno poléčebnými komplikacemi. Nová aktivita u dvou zmíněných dětí nastala v místě primárního tumoru, bez známek postižení v páteřním kanálu, ačkoliv exstirpace nitropáteří částí nebyla iničiálně mikroskopicky radikální.

Ze skupiny 138 pacientů s neuroblastomem bez intraspinální propagace remise dosáhlo a žije 66 nemocných (EFS 47 %), zemřelo 72 (53 %) pacientů, z nichž 62 generalizací onemocnění, 8 komplikacemi chemoterapie, 2 perioperačními komplikacemi.

Neurologické a ortopedické následky: Laminektomii jsme indikovali u 18 pacientů, z nichž dvanáct mělo ložiskový neurologický nález. Po dekompresi se stav tří dětí zlepšil ve smyslu zvýšení svalové síly, u sedmi byl bezprostřední pooperační stav stacionární, u dvou se zhoršil. Obě tyto děti byly v době stanovení diagnózy mladší roku - novorozenec, u kterého progredovala paréza dolní končetiny, a kojenec s rozvojem paraplegie po laminektomii. U úspěšně léčených 12 symptomatických pacientů po iničiální laminektomii ustupoval ložiskový neurologický nález postupně v průběhu chemoterapie a intenzivní rehabilitace. Závažný neurologický deficit přetrvává u 20 % symptomatických pacientů, lehký u 40 % a 20 % z nich je v pořádku. Ortopedické následky laminektomie můžeme posuzovat jen u 14 dlouhodobě sledovaných dětí, tři záhy po operaci exitovaly a jedno je po operaci příliš krátkou dobu. Osm z těchto dětí má těžkou skoliózu (57 %), tři lehkou a tři žádnou.

Diskuse

Pacienti s neuroblastomem prorůstajícím do epidurálního prostoru, léčení v posledních deseti letech na naší klinice, představují 13 % všech s tímto nádorem ošetřovaných. Tento údaj koreluje s literárně uváděnými čísly (10-15 %).^{1-7,13} Námi zaznamenané výsledky potvrzují data o predominanci mediastinální lokalizace u intraspinálně se šířících neuroblastomů^{1,8-10,13} a jejich obecně nižší tendenci ke generalizaci. Literárně uváděný nižší věk u této podskupiny nemocných jsme v námi sledované skupině nemocných nepotvrdili. Na základě námi i zahraničními centry dosažených léčebných výsledků, a s přihlédnutím k přetrvávajícím poruchám

Klinická stadia neuroblastomu INSS

- I: Nádor je lokalizovaný na výchozí orgán nebo strukturu, makroskopicky je kompletně odstraněn, nezůstává žádné mikroskopické, nebo makroskopické reziduum. Lymfatické uzliny ipsilaterální a kontralaterální jsou histologicky negativní.
- II A: Unilaterální nádor makroskopicky neradikálně odstraněn, lymfatické uzliny ipsilaterální a kontralaterální jsou histologicky negativní.
- II B: Unilaterální nádor makroskopicky radikálně nebo neradikálně odstraněn, lymfatické uzliny ipsilaterální jsou histologicky pozitivní, kontralaterální jsou negativní.
- III: Unilaterální nádor s histologicky pozitivními kontralaterální lymfatickými uzlinami.
Unilaterální nádor, který přesahuje přes střední čáru s nebo bez postižení ipsilaterálních nebo kontralaterálních lymfatických uzlin. Nádor středočárový.
- IV: Diseminace nádoru do vzdálených lymfatických uzlin, kostí, kostní dřevě, jater nebo jiných orgánů (s výjimkou definovanou pro stadium IV.S).
- IV S: Primární nádor odpovídající I. nebo II. klinickému stadiu, ale jsou přítomny metastázy v kostní dřevě do 10% (nad 10% kl.st. 4), játrech, kůži, pouze u dětí mladších 1 roku.

Charakteristika souboru pacientů z hlediska rozsahu onemocnění a léčebného postupu

pct	Věk (měs.)	primární tumor	meta	st	operace PT (radikalita)	chemoterapie	radioterapie (lokalizace)	relaps	klin. stav
1	0	retrop.	0	3	0	0	lokál. progresse	exitus (DP)	
2	0	retrop.	0	2	kompletní	VCR+CYC	0	0	CR
3	3	retrop.	0	3	neradikální	OPEC 3 x/CCG 3x	ANO	0	CR
4	6	mediastinum	0	3	neradikální	CYC+ADR 5x	0	0	CR
5	7	mediastinum	0	2	neradikální	VCR+CYC+ADR	0	0	CR
6	8	mediastinum	0	3	kompletní	VCR+CYC+ADR	0	0	CR
7	14	torakolumb.	0	2	kompletní	OPEC 6x	ANO	0	CR
8	15	retrop.	0	2	kompletní	OPEC 4x	0	0	CR
9	16	torakolumb.	KD, skelet	4	0	CCG 3891+ AHSCT+ IL-2	ANO	0	CR
10	19	mediastinum	0	3	kompletní	OPEC 6x	0	0	CR
11	20	mediastinum	0	3	kompletní	OPEC 10x	0	0	CR
12	21	retrop.	0	3	kompletní	VCR+CYC+ADR	ANO	0	CR
13	23	mediastinum	0	2	kompletní	0/ N6	0/ANO	lokoregionální	CR
14	38	mediastinum	0	2	neradikální	OPEC 4x	0	0	CR
15	53	retrop.	KD, skelet	4	neradikální	CCG 3891+AHSCT	0	lokální	exitus (DP)
16	63	mediastinum	Uzlina	4	0	CCG 3891+AHSCT	ANO	0	CR
17	66	mediastinum	0	2	kompletní	OPEC 4x	0	0	CR
18	77	torakolumb.	KD, skelet	4	neradikální	CCG 3891+AHSCT	ANO	0	exitus (TRM)
19	152	mediastinum	KD, skelet	4	kompletní	VCR+CYC+ADR 5x/OJEC 4x	0	KD, skelet	exitus (DP)
20	200	mediastinum	0	2	0	OPEC 10x	0	0	CR

Poznámky:

kompletní = mikroskopicky radikální nebo neradikální

neradikální = 1-90 % residua

DP= disease progression

TRM = treatment related mortality

CR = complete response

KD: kostní dřevě

CCG 3891:CDDP+ADR+CYC+VP-16

OPEC: CDDP+ADR+CYC+VCR

AHSCT: autologní transplantace

hematopoetických kmenových buněk

neurologickým (zhoršení u 17 %) a ortopedickým (57 % těžkých a 21,5 % mírných deformit páteře) po dekompresivní operaci na straně jedné a efektivitě chemoterapie na straně druhé, vnučuje se otázka vhodné indikace operace. Je neodkladná operace u pacientů s neuroblastomem, propagujícím se do páteřního kanálu bez akutně se rozvíjející neurologické symptomatologie, nezbytná? Může chemoterapie operaci plně nahradit nebo být léčbou druhého sledu reziduálních nádorů? Naše odpověď nemůže být zatím jednoznačná. Nicméně konstatujeme, že neurologická symptomatologie se u našich pacientů bezprostředně po operaci výrazně nelepšila, úprava nastávala pozvolna v průběhu následující chemoterapie a intenzivní rehabilitace. Rychlé zlepšení ovšem při délce anamnesticky zjištěných neurologických poruch (0-24 měsíců, median 1 1/2 měsíce) pravděpodobně nešlo očekávat. Vážná instabilita páteře jako pozdní léčebný následek provází zejména operace provedené v úseku hrudních a krčních obratlů, zvláště u malých dětí (kojenců).

V retrospektivní studii francouzských autorů z Institutu Gustave Roussy v Paříži se prezentují výsledky a pozdní léčebné následky u 25 pacientů s intraspinálně prorůstajícím neuroblastomem léčených v letech 1982-1987 ¹⁰ (celkově v uvedeném období přijali 282 dětí s neuroblastomem. Ze 174 nemocných s metastatickým postižením se nádor u 14 z nich (tj. 8 %) propagoval intraspinálně. Lokoregionální tumor (108 pacientů) byl spojen s prorůstáním do páteřního kanálu častěji

(25 pacientů, tj. 23 %). Z 25 dětí s epidurálním neuroblastomem bylo 18 (72 %) v době stanovení diagnózy mladších jednoho roku, 18 (72 %) mělo neuroblastom, 7 (28 %) ganglioneuroblastom. Patnáct nemocných (60 %) se k lékaři dostavilo na podkladě rozvíjející se neurologické symptomatologie. U deseti bylo onemocnění asymptomatické. Čtrnáct dětí podstoupilo iniciálně laminektomii, z nich 12 vykazovalo neurologickou symptomatologii, která se po dekompresi zlepšila u osmi. U dvou zůstal nálezh stacionární, u dvou se zhoršil. Tříkrát indikovali laminektomii jako second look operaci. Jedenáct pacientů dostávalo iniciální chemoterapii, která navodila u osmi z nich (73 %) více než 50% ústup nádoru (tj. PR) ověřený zobrazovacími metodami. Děti do 1 roku života dostávaly cyklofosamid a vinkristin, starší navíc adriamycin. Léčebné komplikace: u dvou dětí (8 %) se rozvinula intersticiální pneumonitida (jednou fatální), u tří lehká kardiomyopatie (12%). EFS u této skupiny pacientů bylo 88 % (median sledování 58 měsíců). Vážný neurologický deficit přetrvával u 8 (36 %), střední u 5 (22 %) z 22 dlouhodobě sledovaných nemocných, poruchy stability osového skeletu mělo pět ze 14 laminektomovaných (36 %).

Na uvedené výsledky navázala prospektivní francouzská studie ve které se uplatňuje konzervativní postup, tj. „dekomprese chemoterapií“, u dětí bez známek akutního rozvoje neurologických příznaků¹³. V období necelých pěti let ošetřovali ve 34 centrech

Kritéria léčebné odpovědi

Kompletní remise (CR): bez známek onemocnění, katecholaminy po dietě norm.
Velmi dobrá parciální remise (VGPR): regrese prim. tumoru (PT) 90%, bez známek metastatického postižení, katecholaminy po dietě norm., reziduální nálezy při scintigrafii skeletu mohou perzistovat
Parciální remise (PR): 50% regrese prim. tumoru (PT) a všech měřitelných metastatických ložisek, >50% regrese pozitivních změn při scintigrafii skeletu
Smíšená odpověď (MR): žádná nová ložiska onemocnění, >50% regrese měřitelných ložisek a <50% regrese ostatních (např. kostních), <25% zvětšení některého z ložisek
Žádná odpověď (NR): žádná nová ložiska onemocnění, <50% regrese měřitelných ložisek a <25% zvětšení některého z ložisek
Progrese onemocnění (DP): nové ložisko onemocnění, >25% zvětšení některého z ložisek, pozitivita původně negativní kostní dřevě

Charakteristika souboru pacientů z hlediska neurochirurgického výkonu: rozsahu, klinického efektu, následků

pct	věk (měs.)	pohlaví	anamnesa (měs.)	st.	rozsah operace	neurolog. nález před NCH	neurolog. nález po NCH	neurolog. nález po komplexní the	ortop. a jiné násl. min. 1 rok po the	dobu f/u*
1	0	ž	0	3	0	paraplegie	nebyla operace	exitus	exitus	3 měs.
2	0	m	0	2	L3-4	lehká paréza PDK	paréza PDK	zlepšena paréza PDK	kyfaskolióza	53 měs.
3	3	m	0,5	3	Th10-L3	normální	normální	normální	normální	23 měs.
4	6	m	0,5	3	C5-Th4	spastická paraparéza	paraplegie	chabá paraparéza	v léčbě	5 měs.
5	7	ž	?	2	Th 6-10	spastická paraparéza	spastická paraparéza	zlepšena spast. paraparéza	skolióza	ztráta ze sled.
6	8	ž	6	3	Th 1-9 paraparéza	chabá paraparéza	chabá paraparézy	residua restrikt.porucha plic	kyfaskolióza, těžká	105 měs.
7	14	m	2	2	Th 9-L3	paraplegie	paraplegie	mírná paraparéza	kyfaskolióza, lordóza	57 měs.
8	15	m	0	2	L3-5	normální	normální	normální	normální	18 měs.
9	16	ž	5	4	Th11-L3	chabá paraparéza	chabá paraparéza	normální	mírná skolióza	38 měs.
10	19	ž	13	3	Th 4-7	chabá paraparéza	chabá paraparéza	chabá paraparéza	kyfaskolióza	62 měs.
11	20	m	1,5	3	Th 3-10	normální	normální	normální	kyfaskolióza	60 měs.
12	21	m	2,5	3	L 1-4	chabá paraparéza	zvýšení sval. síly	zvýšení sval. síly	skolióza	87 měs.
13	23	m	24	2	Th 1-	Hornerův syn	Hornerův syn.	Hornerův syn.	normální	34 měs.
14	38	m	1,5	2	Th 3-7	spastická paraparéza	zvýšení sval. síly	normální	minimál. skolióza	42 měs.
15	53	m	1	4	L 2-3	normální	normální	normální	exitus	19 měs.
16	63	ž	4	4	0	Hornerův syn.	nebyla operace	normální	normální	29 měs.
17	66	ž	0,5	2	Th 4-7	normální	normální	normální	kyfaskolióza	54 měs.
18	77	m	8	4	Th 2-9	pyramidové příznaky	zvýšení sval. síly	zvýšení svalov síly	exitus	8 měs.
19	152	ž	?	4	??	normální	normální	normální	exitus	39 měs.
20	200	m	0,5	2	Th 10-12	spastická paraparéza	spastická paraparéza	residua spastické paraparézy	skolióza	111 měs.
Σ		8ž/12m								

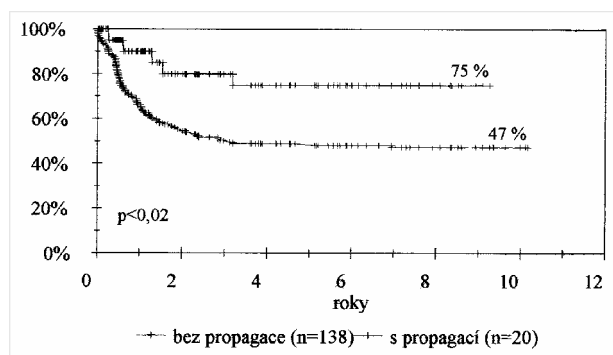
Poznámky: f/u (follow-up): doba sledování

?: údaje o rozsahu operace nejsou dostupné

315 pacientů s neuroblastomem, z nichž 42 (13%) mělo propagaci do páteřního kanálu. Neurologicky postižených bylo 27 (64%), 11 z nich paraplegií. S cílem objektivizovat účinnost dekomprese chemoterapií jako léčby první linie a ušetřit nemocné pooperačních následků, léčili 32 dětí iniciálně cytostatiky. Devatenáct z nich mělo v době stanovení diagnózy ložiskový neurologický nález. Kompletního ústupu neurologických příznaků dosáhli u 12, částečného u tří (celkem 79%) a žádného u čtyř takto léčených dětí. Jedno z posléze zmíněných museli operovat pro horšící se příznaky míšní komprese. Sumárně bylo možné hodnotit odpověď na chemoterapii u 31 ze 32 léčených dětí. Jeden pacient zemřel následkem komplikací cytostatické léčby. Při použití systémové chemoterapie (karboplatina, etoposid, cyklofosfamid, vinkristin, adriamycin) nastala více než 50% regrese nádoru v páteřním kanálu u 58% nemocných, u 79% se neurologické postižení zlepšilo. Second look laminotomie nebo laminektomie indikovali u osmi nemocných - sedmkrát pro reziduální nádor (po chemoterapii), jednou pro horšící se nález v průběhu chemoterapie. U sedmi pacientů (šest z nich mělo neurologickou symptomatologii) byla primární léčbou chirurgická dekomprese. Operace zcela upravila neurologické změny u pěti z nich (83%), u jednoho z nich zůstal nález stacionární. Samotný výkon operace mimo páteř dostatočoval u zbývajících tří nemocných. Ozařování byli na oblast reziduálního nádoru jen dvě děti starší jednoho roku. Celkové léčebné výsledky byly velmi

dobré - 97% OS a 90% EFS v průběhu tří let sledování. Chemoterapii u 68% pacientů doprovázely hematologické komplikace 3.-4. stupně. Jeden novorozenec následkem hematologické a orgánově toxické léčby zemřel. Neurologické poruchy přetrvávaly u šesti pacientů z 26, kteří měli při stanovení diagnózy neurologickou symptomatologii (23%). Čtyři z nich byli novorozenci s kongenitálním neuroblastomem, pět bylo léčeno iniciálně systémovou chemoterapií. U jednoho ze sedmi

EFS pacientů s neuroblastomem podle propagace do páteřního kanálu (n=158)
(medián sledování 4,6 roku)



nemocných po laminektomii v cervikální oblasti se rozvinula těžká, u dalších tři mírná kyfaskolióza.

Další zkušenosti s chemoterapií jako léčby první volby u dětí s intraspinálně se šířícím neuroblastomem publikovali Hayes^{8,9} (u 9 pacientů z 11 byl efekt kombinace cyklofosfamid - adriamycin zřejmý) a De Bernardi¹¹ (částečný ústup neurologických příznaků pozoroval u 15 pacientů z 23). Reparace poškození při dlouhotrvajících známkách míšní komprese, právě tak jako u kongenitálních neuroblastomů, je spíše výjimkou. Úspěšnost obou variant dekomprese, invazivní i konzervativní, je malá. Pozdní ortopedické následky laminektomie jsou poměrně časté, a to zejména po operaci v krčním a hrudním úseku páteře a u nejmenších dětí. Vliv věku nemocných a lokalizace laminektomie na vznik deformit páteře dokládají i výsledky studie zahrnující děti i dospělé pacienty s maligním tumorem (ne výhradně neuroblastomem) propagujícím se do páteřního kanálu¹⁴: do 15 let věku je zaznamenali u 12 ze 26 nemocných (tj. 46 %), u starších

pacientů je u 2 ze 32 (tj. 6 %). Poruchy osového skeletu se rozvinuly u všech nemocných operovaných v krčním úseku páteře, u 36 % s neurochirurg. výkonem v oblasti hrudních obratlů a u žádného pacienta s laminektomií v bederní oblasti. Hartman se spol. udávají vznik těžkých deformit páteře u pěti z 22 dlouhodobě sledovaných nemocných po laminektomii (23 %). Robertson¹² uvádí 55 % pozdních kyfóz (u 30 pacientů z 54). Po osteoplastické laminotomii jsou následky menší.

Závěr

U dětí s neuroblastomem, který prorůstá do páteřního kanálu, je chirurgická dekomprese absolutní indikací vždy při akutním rozvoji neurologických ložiskových příznaků (tj. v průběhu 24-72 hodin). Konzervativní postup je třeba zvážit u ostatních nemocných, zejména u kojenců a při lokalizaci nádoru v krčním a hrudním úseku páteře. Smyslem a cílem „dekomprese chemoterapií“, je zabránit vzniku zejména těžkých pooperačních deformit.

Literatura

1. Lepintre J, Schweisguth O, Labrune M, Lemerle J. Les neuroblastomes en sablier. Etude de 22 cas. Arch Fr Pediatr 1969 26: 829-47
2. Traggis DG, Filler RM, Druckman H, Jaffe N, Cassady JR. Prognosis for children with neuroblastoma presenting with paralysis. J Pediatr Surg 1977 12: 419-25
3. King D, Goodman J, Hawk T, Boles ET, Sayers MP. Dumbbell neuroblastoma in children. Arch Surg 1975 110: 888-91
4. Massad M, Haddad F, Slim M, Saba M, Nassar S, Abila A, et al. Spinal cord compression in neuroblastoma. Surg Neurol 1985 23: 567-72
5. Punt J, Pritchard J, Pincott JR, Till K. Neuroblastoma: a review of 21 cases presenting with intra-spinal extension. Cancer 1980 45: 3095-101
6. Holgerson LO, Santulli TV, Schullinger JN, Berdon WE. Neuroblastoma with intraspinal extension. J Pediatr Surg 1983 18: 406-11
7. Plantaz D, Hartmann O, Kalifa C, Sainte-Rose C, Passagia JG, Lemerle J. Neuroblastoma en sabliers. Expérience de l'Institut Gustave Roussy sur 38 cas traités de 1982 à 1987. Arch Fr Pediatr 1991 48: 529-33
8. Hayes FA, Thompson EI, Huizdala E, O'Connor D, Green AA. Chemotherapy as an alternative to laminectomy and radiation in the management of epidural tumor. J Pediatr 1984 104: 221-4
9. Hayes FA, O'Connor DM, Green AA. Chemotherapeutic management of epidural neuroblastoma. Med Pediatr Oncol 1989 17: 6-8
10. Plantaz D, Hartmann O, Kalifa C, Sainte-Rose C, Passagia JG, Lemoine G, Lemerle J. Localized dumbbell neuroblastoma: a study of 25 cases treated between 1982 and 1987 using the same protocol. Med Pediatr Oncol 1993 21: 249-53
11. De Bernardi B, Pianca C, Mancini A, Casale F, De Laurentis C, Bagnulo S. Spinal cord compression in neuroblastoma at diagnosis. Treatment and outcome with 70 patients. Proceedings of the International Society of Pediatric Oncology 26 th Annual Meeting, Paris, 1994. (Abstract 14). Med Pediatr Oncol 1994 23: 173
12. Robertson W, Schnauffer B, Drummond D, Brockmeyer T, D'Angio G. Prevention of kyphosis in the management of intrathoracic neuroblastoma with intra-spinal protrusion. Proceedings of the International Society of Pediatric Oncology 21 st Annual Meeting, Prague, 1989. (Abstract 53). Med Pediatr Oncol 1989 17: 291
13. Plantaz D, Rubie H, Michon J, Mechinaud F, Coze C, Chastagner P, Frappaz D, Gigaud M, Passagia JG, Hartmann O. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease. Cancer 1996 78: 311-19
14. Yasuoka S, Peterson HA, MacCarty CS. Incidence of spinal column deformity after multilevel laminectomy in children and adults. J Neurosurg 1982 57: 441-5
15. Shimada Y, Kozo S, Abe E, Suzuki T, Ishihara Y. Congenital dumbbell neuroblastoma. Spine 1995 20: 1295-1300
16. Traggis D, Filler RM, Druckman H, Jaffe N, Cassady JR. Prognosis for children with neuroblastoma presenting with paralysis. J Pediatr Surg 1977 12: 419-25
17. Filler RM, Traggis D, Jaffe N, Vawter G. Favourable outlook for children with mediastinal neuroblastoma. J Pediatr Surg 1972 7: 136-143
18. Gale GB, O'Connor DM, Chu JY, Tantana S, Weber TR. Successful chemotherapeutic decompression of epidural malignant germ cell tumor. Med Pediatr Oncol 1986 14: 97-99
19. Sanderson IR, Pritchard J, Marsh HT. Chemotherapy as the initial treatment of spinal cord compression due to disseminated neuroblastoma. J Neurosurg 1989 70: 688-90